COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
CORNELIU DIACONU, NORINA CONSUELA FORNA,
GEORGE IOAN PANDELE, VALERIU RUSU, MIRCEA ZAMFIR

SECRETAR
CONSTANTIN IORDACHE

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
ELENA BUTNARU, GHEORGHE COSTĂCHESCU, ŞTEFAN LĂCĂTUŞU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

SECŢII
Ovidiu Brumaru
Elena Butnaru
Gheorghe Costăchescu
Norina Consuela Forna
Anca Irina Galaction
Viorica Gavăt
Ioana Grigoraş
Traian Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
Doina Mihalache
Gheorghe Vasile Moscaliuc
Mihai Nechifor
George Ioan Pandele
Dumitru Păduraru
Liviu Pendefunda
Gheorghe Petrescu
Carol Stanciu
Eugen Târcoveanu

CERCURI
Vasile Astărăstoae
Eduard Bild
Rodica Marieta Chiriac
Vasile Chiriţă
Dorin Chiseliţă
Vasile Costinescu
Carmen Elena Cotrutz
Eusebiu Vlad Gorduza
Jan Hurjui
Nicolae Ianovici
Dan Mârţu
Ostin Costel Mungiu
Dragoş Negru
Zenaida Petrescu
Georgeta Siniţchi
Felicia Ştefanache
Eusebie Zbranca

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
a Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi

THE MEDICAL-SURGICAL JOURNAL
Physicians and Naturalists Society, Iaşi, Romania

EDITOR / PUBLISHER : Societatea de Medici şi Naturalişti din Iaşi

COLEGIUL EDITORIAL / ADVISORY BOARD

Monica Acalovschi – Cluj-Napoca
Cătălina Arsenescu-Georgescu – Iaşi
Dumitru Buiuc – Iaşi
Eugen Carasevici - Iaşi
Dorin Chiseliţă – Iaşi
Roxana Chiriţă - Iaşi
Constantin Ciufecu - Bucureşti
Tudorel Ciurea – Craiova
Vasile Costinescu - Iaşi
Maria Covic - Iaşi
Mihai Dan Datcu – Iaşi
Leon Dănăilă - Bucureşti
Vasile Dorneanu - Iaşi
Cristian Dragomir – Iaşi
Mircea Grigorescu – Cluj-Napoca
Ion Haulică - Iaşi
Jean Maublant – Clermont-Ferrand
Traian Mihăescu – Iaşi
Evelina Moraru - Iaşi
Dan Niculescu – Iaşi
Constantin Romanescu - Iaşi
Adrian Săftoiu - Craiova
Viorel Scripcariu - Iaşi
Ion Sporea - Timişoara
Carol Stanciu – Iaşi
Ursula Stănescu - Iaşi
Cristinel Ştefănescu - Iaşi
Eugen Târcoveanu – Iaşi
Anca Trifan - Iaşi
H. Van Damme - Liège

COLEGIUL DE REDACŢIE / EDITORIAL BOARD

Redactor şef
Valeriu Rusu
Redactori şefi adjuncţi
Doina Azoicăi, Adrian Covic, Norina Consuela Forna, Gabriel Ungureanu
Secretar general de redacţie
Lucian Laurenţiu Indrei
Secretari de redacţie
Eusebiu Vlad Gorduza, Florin Dumitru Petrariu
Redactori
Mihaela Munteanu, Ioana Dana Alexa, Corina Dima-Cozma, Simona Manea, Camelia Cojocariu, Emil Anton, Răzvan Socolov, Radu Dănilă, Cipriana Ştefănescu, Carmen Lăcrămioara Zamfir, Teodora Alexa, Carmen Pânzaru, Irina-Draga Căruntu, Gianina Iovan, Irina Grădinaru, Anca Miron, Cristina Gabriela Tuchiluş, Alexandru Dan Ciochină, Gheorghe Iacob

E-mail
rev_med_chir@yahoo.com

Site
www.revmedchir.ro

Vol. 114/2010, Nr. 1

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI” DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA : IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, 700098
Cont Banca Comercială Română filiala Iaşi RO72RNCB0175033604340001
Telefon 0232-216772 ; e-mail : rev_med_chir@yahoo.com

SUMAR

EDITORIAL

C. Oană, Elena Duca : Miracolul febrei tifoide 11

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

Daniela Crişu : Stratificarea riscului de aritmii ventriculare maligne şi moarte subită cardiacă post infarct miocardic acut 13

Sabina Antonela Antoniu, Doina Azoicăi : Evaluarea impactului terapiei în bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) prin măsurarea calităţii vieţii. Considerente metodologice 20

Andreea-Cristina Costea, D.O. Costea, Cristiana David, C.N. Grasa : Rolul inhibitorilor de enzimă de conversie în managementul hipertensiunii arteriale la hemodializaţi ... 29

Dana-Teodora Anton, D. Moraru : Managementul nutriţional în fibroza chistică de pancreas la copil 34

ARTICOLE ORIGINALE

I*rina Teofănescu, Elena Gologan, Gabriela Ştefănescu, Gh. Bălan* : Validarea clinică a noi biomarkeri serologici în detecţia precoce a hepatocarcinomului celular la pacienţii cu ciroză hepatică 39

S. Gherasim, Mihaela Dranga : Evaluări clinico-epidemiologice pentru stabilirea relaţiei dintre consumul de alcool în exces şi prezenţa gastritei (gastropatiei). Observaţii în arealul Dorohoi, judeţul Botoşani 47

C. Cobuz, Georgeta Datcu : Relaţia hipertensiune arterială – microalbuminurie în diabetul zaharat tip 1 52

Cecilia Mihalcea, G.I. Pandele : Interrelaţia ateroscleroză – boală coronariană şi insulinorezistenţă, considerată ca substrat al sindromului metabolic 59

Rodica Radu, L. Lucaci, Cătălina Arsenescu-Georgescu : Prevalenţa şi predicţia leziunilor coronariene semnificative la pacienţii valvulari propuşi pentru înlocuire valvulară ... 69

Adorata Elena Coman, Elena Popa, Cecilia Grigore, Maria Maidaniuc, Rodica Petrovanu : Cauzele tulburărilor digestive funcţionale şi abordarea terapeutică în practica medicinii primare 75

I. Klitorakis, C. Stanciu : Prevalenţa infecţiei cu *Helicobacter pylori* la pacienţii cu boală de reflux gastroesofagia 80

J.*K. Triantafillidis, G. Mantzaris, J. Karagiannis, E. Papavasilliou, G. Papatheodoridis, J. Fouskas, G. Malgarinos, A. Gikas, K. Papamichael, Nicoletta Mathou, E. Symboulakis, D. Karamanolis* : Similar response to Adalimumab in Patients with Active Chron’s Disease Either Naive to Biologic Agents or with Prios Loss of Response or Intolerance to Infliximab 85

D. Stănescu, Doina Mihalache, Alina Nistor, Alina Buciu, O. Irimescu, Cristina Tiron, R. Gorceag : Contribuţii la cunoaşterea importanei suportului nutriţional enteral în pancreatita acută necrotico-hemoragică 91

Elvira Antoniu, V. Luca: Particularităţi evolutive ale formelor severe de hepatită virală acută. Studiu pe 72 de cazuri 95
Odetta Duma, Brânduşa Constantin, Liliana Tarţău: Evaluarea gradului de asociere categorie profesională – boli cardiovasculare la pacienţii internaţi într-o clinică de boli profesionale 101
Cătălina Logigan, Doina Mihalache, Olivia Dorneanu, Tatiana Turcu: Analiză asupra a 62 de cazuri de meningită stafilococică nosocomială internate în Spitalul de Boli Infecţioase Iaşi într-o perioadă de 21 de ani 106
Irina Efrosă, Ingrid Miron, I. Tansanu: Studiu statistic clinico-terapeutic şi evolutiv pe 10 ani al bolii Hodgkin la copil 111

CAZURI CLINICE

Corina Dima-Cozma, F. Mitu, Elena Rezuş, Oana Arhire, I. Petcu, C. Grigoraş, Claudia Banu, S. Cozma: Tuberculoză vertebrală sau metastaze osoase? Prezentare de caz 115

CHIRURGIE

ACTUALITĂŢI

A. Chiriac, I. Poeată, J. Baldauf, H.W. Schroeder: Hemoragia subarahnoidiană de cauză anevrismală 120

ARTICOLE ORIGINALE

N. Tătaru, S.N. Romedea: Influenţa pregătirii preoperatorii a colonului asupra evoluţiei postoperatorii la pacienţii cu cancer de rect 129
Mihaela Perţea, S. Luncă: Capacitatea de regenerare a nervului periferic. Studii experimentale – rezultate preliminare 135
I. Velenciuc, S. Luncă, N. Romedea, Natalia Velenciuc, Şt. Mihalache: Orientări terapeutice în traumatismul renal. Evaluări pe un lot de 49 de pacienţi asistaţi în Clinica de Urgenţe Chirurgicale 142
T. Popârlan, Simona Muscă: Rolul factorilor de prognostic ai cancerului mamar în evaluarea supravieţuirii 147

CAZURI CLINICE

C. Tarnoveţchi, G.S. Aprodu: Hidatidoză abdominală cu localizare multiplă. Prezentare de caz 152
I. Ţilea, H. Suciu, R. Deac, R.C. Motoc, R.C. Şerban: Disecţie aortică tip B. Rezolvare endovasculară prin stent-graft. Prezentare de caz 157

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ARTICOLE ORIGINALE

B.C. Petrescu, B. Gurzu, Roxana Irina Iancu, Anca Indrei, Irina Dumitriu, Liliana Chelaru, Simona Mihaela Slătineanu, Gh. Petrescu, M. Costuleanu: Apelin Effects on Lipopolysaccharide-Increased Pulmonary Permeability in Rats 163
Silvia Ghimpu, Laura Bozomitu, E. Cîrdei, Doina Mihăilă, D. Boldureanu, D. Moraru: Evidenţierea limfocitelor intrapeiteliale prin coloraţii imunohistochimice la copii cu boală celiacă 170
Ioana Păduraru, Ofelia Păduraru, G. Manolidis, W. Bild, I. Haulică: Antioxidant Activity in Rat Models of Nociceptive Stress 175
Alexandra Pangal, Raluca Balan, C. Cotuţiu: Receptori hormonali şi markeri în hiperplaziile endometriale. Cercetări imunohistochimice 180
O. Mederle, Narcisa Mederle, Elena Viorica Bocan, Raluca Ceauşu, M. Raica: VEGF Expression in Dog Mastocytoma 185

Vol. 114/2010, Nr. 1

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ARTICOLE ORIGINALE

Cristina Petrescu, Iasmina Rodica Stoian, Oana Suciu, Cristina Bredicean, T.R. Olariu: Consumul de alcool – comportament cu risc la adolescenţii instituţionalizaţi într-un centru de plasament din oraşul Lugoj 189
Gabriela Dimitriu: Studiu clinico-statistic asupra factorilor de risc în infecţia puerperală ... 195
D.F. Sădean, Viorica Gavăt: Particularităţi ale morbidităţii persoanelor adulte instituţionalizate 199
Ecaterina Niţuc, V. Năstase, Diana Diaconu, G Mihăilescu: Researches of the Nitrite/Nitrate Presence and Other Chemical Compounds in Some Water Sources from Rural Area of Neamţ County 206
Dana Paula Florea: Importanţa diagnosticului de laborator în aloimunizarea prin sarcină şi boala hemolitică a noului născut (BHNN) 211

MEDICINĂ DENTARĂ

ACTUALITĂŢI

V. Dănilă, M. Augustin: Suprasolicitarea ocluzală – factor de risc în protezarea pe implanturi 214

ARTICOLE ORIGINALE

Carmen-Nicoleta Simion, I. Dafinoiu, Norina–Consuela Forna: Mecanisme de coping ale pacienţilor cu disabilităţi psihice implicate în nevoia de tratament stomatologic . 218
Camelia Alb, S. Alb, Diana Dudea, Codruţa Nicola, Mărioara Moldovan, B. Culic, Smaranda Buduru, Anca Mesaros: In Vitro testing of an Experimental Dental Composite Resin and Adhesive System 227
Cătălina Iulia Săveanu, I. Dănilă: Restaurările cu răşini compozite şi materiale hibride. Studiu clinic pe cavităţi de clasa a II-a 233
Irina Costache, I. Dănilă: Evaluarea riscului cariogen la populaţia de 6 – 20 ani din oraşul Bacău 239

CAZURI CLINICE

Oana Almăşan, H. Almăşan, Viorica Ţărmure, A. Şerbănescu: Mezializarea molarilor doi superiori cu ajutorul miniimplantelor ortodontice 244

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

Andreea Elena Murăraşu, Mariana Mândrescu, V. Dorneanu: Determinarea turbidimetrică a tenoxicamului folosind ca reactiv soluţia de acid fosfomolibdenic 249
Georgiana Petrache, M.D.G. Pavelescu: The Pharmacological Activity of Some New Flourescent Small Molecule Histamine H2 Receptor (H2R) Ligands, Derived from Aminopotentidine and Squaramide, in the GTP-ase Assay 255
B. Palade, B. Cioroiu, Doina Lazăr, Andreia Corciovă, M.I. Lazăr: Evaluarea spectrofotometrică şi HPLC a stabilităţii ceftazidimei 260

BIONGINERIE MEDICALĂ

ACTUALITĂŢI

Neguţa Goldura, Stela Goţia: Incursiune in bioelectromagnetism 266

ARTICOLE ORIGINALE

Al.D. Ciochină, Alina Untu, Gh. Iacob: Detoxifierea sângelui cu nanoparticule superparamagnetice (Hemodializa magnetică) 271

C.C. Gavăt, R.V. Lupuşoru, Cristina Mihaela Ghiciuc, Cătălina Elena Lupuşoru : Studiu experimental pe şoareci Swiss privind modul de reacţie a sistemului imunitar în urma administrării topice a trei coloranţi reactivi textili 277
Daniela Matei, Al.D. Ciochină, Ana Stratone : Importanţa intervalului QTc în diagnosticarea neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 2 282

TEHNICI ŞI METODE

Lenuţa Kloetzer, Anca-Irina Galaction, D. Caşcaval : Mărirrea eficienţei pertracţiei facilitate sinergice a acidului p-aminobenzoic prin creşterea vitezei de reextracţie din membrana lichidă 287

DIN ISTORIA MEDICINEI IEŞENE

E.G. Brodel, R. Constantinescu, Cristina Ionescu : Aspecte inedited ale corespondenţei ştiinţifice către Societatea de Medici şi Naturalişti din Iaşi în perioada 1830-1860 . 293

Vol. 114/2010, Nr. 1

CONTENTS

EDITORIAL

C. Oană, Elena Duca: Typhoid Fever Miracle 11

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

UPDATES

Daniela Crişu: Sudden Death and Ventricular Arrythmias Risk Stratification After Myocardial Infarction 13

Sabina Antonela Antoniu, Doina Azoicăi: Evaluation of Therapeutic Impact in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) By the Means of Health Status („Quality of Life”) Assessment. Methodological Considerations 20

Andreea-Cristina Costea, D.O. Costea, Cristiana David, C.N. Grasa: Conversion Enzyme Inhibitors Role in Hemodyalised Patients Arterial Hypertension Management 29

Dana-Teodora Anton, D. Moraru: Nutritional Management of Cystic Fibrosis in Children 34

ORIGINAL PAPERS

Irina Teofănescu, Elena Gologan, Gabriela Ştefănescu, Gh. Bălan: Surveillance of Cirrhosis for Hepatocellular Carcinoma – Clinical Validation of New Serological Biomarkers for Improved Hepatocellular Carcinoma Diagnosis 39

S. Gherasim, Mihaela Dranga: Clinico-epidemiological Assessments for Establishing the Relationship Between Alcohol Consumption and Gastritis. Observations in Dorohoi Area, Botoşani County 47

C. Cobuz, Georgeta Datcu: Relationship Hypertension – Microalbuminuria in Type 1 Diabetes Mellitus 52

Cecilia Mihalcea, G.I. Pandele: Interrelation Between Aterosclerosis – Coronarian Disease and Insulino-resistance, Considered as Base of Metabolic Syndrome 59

Rodica Radu, L. Lucaci, Cătălina Arsenescu-Georgescu: Prevalence and Prediction of Significant Coronary Artery Lesions in Patients with Valvular Heart Disease Requiring Surgery 69

Adorata Elena Coman, Elena Popa, Cecilia Grigore, Maria Maidaniuc, Rodica Petrovanu: Causes of Digestive Malfunction Diseases and Its Therapeutic Approach in Primary Care Medicine 75

I. Klitorakis, C. Stanciu: Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease 80

J.K. Triantafillidis, G. Mantzaris, J. Karagiannis, E. Papavasilliou, G. Papatheodoridis, J. Fouskas, G. Malgarinos, A. Gikas, K. Papamichael, Nicoletta Mathou, E. Symboulakis, D. Karamanolis: Similar response to Adalimumab in Patients with Active Chron’s Disease Either Naive to Biologic Agents or with Prios Loss of Response or Intolerance to Infliximab 85

D. Stănescu, Doina Mihalache, Alina Nistor, Alina Buciu, O. Irimescu, Cristina Tiron, R. Gorceag: Contributions to Enteral Nutrition Support Importance Knowledge in Necrotic Hemorrhagic Pancreatitis 91

Elvira Antoniu, V. Luca: Evolutive Particularities of the Severe Forms of Acute Viral Hepatitis 95

Odetta Duma, Brânduşa Constantin, Liliana Tarţău : Assessment of the Association Between Occupational Status – Cardiovascular Diseases Among Inpatients of an Occupational Diseases Clinic 101
Cătălina Logigan, Doina Mihalache, Olivia Dorneanu, Tatiana Turcu : Analysis of 62 Cases of Nosocomial Staphylococcal Meningitis Admitted in Iaşi Infectious Diseases Hospital in 21 Years 106
Irina Efrosă, Ingrid Miron, I. Tansanu : Statistical Evaluation of Clinic, Therapeutic and Progressive Characteristics of Hodgkin Disease to Children on a 10 Years Period . 111

CASE REPORTS

Corina Dima-Cozma, F. Mitu, Elena Rezuş, Oana Arhire, I. Petcu, C. Grigoraş, Claudia Banu, S. Cozma : Spinal Tuberculosis or Bone Metastasis ? Case Report 115

SURGERY

UPDATES

A. Chiriac, I. Poeată, J. Baldauf, H.W. Schroeder : Aneurysmal Subarachnoidal Hemorrhage 120

ORIGINAL PAPERS

N. Tătaru, S.N. Romedea : Preoperatory Treatment of the Patient with Rectal Cancer Influence on Postoperatory Evolution 129
Mihaela Perţea, S. Luncă : Peripherial Nerve Regeneration Capacity. Experimental Study – Preliminary Results 135
I. Velenciuc, S. Luncă, N. Romedea, Natalia Velenciuc, Şt. Mihalache : Therapeutical Orientations in Kidney Trauma. Assessments on 49 Patients Assisted in Surgical Emergencies Clinic 142
T. Popârlan, Simona Muscă : Role of Breast Cancer Prognostic Factors in Survival Evaluation 147

CASE REPORTS

C. Tarnoveţchi, G.S. Aprodu : Multiple Abdominal Hydatid Disease. Case Report 152
I. Ţilea, H. Suciu, R. Deac, R.C. Motoc, R.C. Şerban : Type B Aortic Dissection. Endovascular Stent-Graft Repair. Case Report 157

BASIC SCIENCES

ORIGINAL PAPERS

B.C. Petrescu, B. Gurzu, Roxana Irina Iancu, Anca Indrei, Irina Dumitriu, Liliana Chelaru, Simona Mihaela Slătineanu, Gh. Petrescu, M. Costuleanu : Apelin Effects on Lipopolysaccharide-Increased Pulmonary Permeability in Rats 163
Silvia Ghimpu, Laura Bozomitu, E. Cîrdei, Doina Mihăilă, D. Boldureanu, D. Moraru : Evidence of Intraepithelial Lymphocytes Through Immunocytochemistry Stains in Children with Celiac Disease 170
Ioana Păduraru, Ofelia Păduraru, G. Manolidis, W. Bild, I. Haulică : Antioxidant Activity in Rat Models of Nociceptive Stress 175
Alexandra Pangal, Raluca Balan, C. Cotuţiu : Hormone Receptors and Markers in Endometrial Hyperplasias. Immunohistochemical Researches 180
O. Mederle, Narcisa Mederle, Elena Viorica Bocan, Raluca Ceauşu, M. Raica : VEGF Expression in Dog Mastocytoma 185

PREVENTIVE MEDICINE - LABORATORY

ORIGINAL PAPERS

Cristina Petrescu, Iasmina Rodica Stoian, Oana Suciu, Cristina Bredicean, T.R. Olariu: Alcohol Consumption – Risk Behaviour in Institutionalized Teenagers of an Lugoj Investment Center 189
Gabriela Dimitriu: Clinical Statistical Study on Puerperal Sepsis Risk Factors 195
D.F. Sădean, Viorica Gavăt: Institutionalized Adults Morbidity Specific Aspects 199
Ecaterina Niţuc, V. Năstase, Diana Diaconu, G Mihăilescu: Researches of the Nitrite/ Nitrate Presence and Other Chemical Compounds in Some Water Sources from Rural Area of Neamţ County 206
Dana Paula Florea: The Importance of Laboratory Diagnosis in Allo-immunization Through Pregnancy and Hemolythic Disease of the Newborn 211

DENTAL MEDICINE

UPDATES

V. Dănilă, M. Augustin: Occlusal Overload – A Risk Factor in Implant Based Prostheses . 214

ORIGINAL PAPERS

Carmen-Nicoleta Simion, I. Dafinoiu, Norina–Consuela Forna: Mental Disabilitated Patient Coping Mechanisms in Need of Dental Treatment 218
Camelia Alb, S. Alb, Diana Dudea, Codruţa Nicola, Mărioara Moldovan, B. Culic, Smaranda Buduru, Anca Mesaros: *In Vitro* Testing of an Experimental Dental Composite Resin and Adhesive System 227
Cătălina Iulia Săveanu, I. Dănilă: Restorations with Composite Resin and Hybrid Materials. Clinical Study for Class II Cavities 233
Irina Costache, I. Dănilă: Caries Risk Assessment in 6 – 20 Years Population from Bacău 239

CASE REPORTS

Oana Almăşan, H. Almăşan, Viorica Ţărmure, A. Şerbănescu: Mesialization of Upper Second Molars Using Skeletal Anchorage 244

PHARMACY

ORIGINAL PAPERS

Andreea Elena Murăraşu, Mariana Mândrescu, V. Dorneanu: Turbidimetry Determination of Tenoxicam Using Molybdophosphoric Acid Solution as Reagent 249
Georgiana Petrache, M.D.G. Pavelescu: The Pharmacological Activity of Some New Flourescent Small Molecule Histamine H2 Receptor (H2R) Ligands, Derived from Aminopotentidine and Squaramide, in the GTP-ase Assay 255
B. Palade, B. Cioroiu, Doina Lazăr, Andreia Corciovă, M.I. Lazăr: Spectrophotometric and HPLC Evaluation of Ceftazidime Stability 265

MEDICAL BIOENGINEERING

UPDATES

Neguţa Goldura, Stela Goţia: Foray into Bioelectromagnetism 266

ORIGINAL PAPERS

Al.D. Ciochină, Alina Untu, Gh. Iacob: Blood Detoxification Using Superparamagnetic Nanoparticles (Magnetic Hemodialysis) 271

C.C. Gavăt, R.V. Lupuşoru, Cristina Mihaela Ghiciuc, Cătălina Elena Lupuşoru : Experimantal Study Regarding Reaction Mode of Swiss Mice Immune System, Due to Topical Administration of Three Textile Reactive Dyes 277
Daniela Matei, Al.D. Ciochină, Ana Stratone : Utility of QTc Interval For the Diagnosis of cardiac Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus 282

TECHIQUES AND METHODS

Lenuţa Kloetzer, Anca-Irina Galaction, D. Caşcaval : Improvement of the Efficiency of Sinergic Facilitated Pertraction of p-Aminobenzoic Acid by Increasing the Reextraction Rate from the Liquid Membrane 287

IAŞI HISTORY OF MEDICINE

E.G. Brodel, R. Constantinescu, Cristina Ionescu : Some Inedited Issues of the Scientific Letters to the Physicians and Naturalists Society from Iaşi, During 1830-1860 293

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

EDITORIAL

MIRACOLUL FEBREI TIFOIDE

Febra tifoidă are un proces epidemiologic complex, condiţionat şi favorizat de sursa de contaminare, reprezentată de: bolnavi sau purtători de *Salmonella typhi* şi variate căi de transmitere şi forme de manifestare, dependente de condiţiile socio-economice, igiena mediului de viaţă şi muncă, calitatea asistenţei medicale şi antiepidemice. Morbiditatea şi mortalitatea prin febră tifoidă în România şi în judeţul Iaşi, au prezentat valori deosebit de ridicate. Astfel că, municipiul Iaşi a înregistrat în 1896, o incidenţă de 772,5%ooo locuitori; 1909–1443,4; 1917–1724. Epidemii prin consum de apă contaminată au evoluat în anii 1896, 1902, 1909, 1926, 1931.

Alimentarea cu apă a oraşului Iaşi, din sursa de profunzime Timişeşti (1911), şi începutul construcţiei spitalului „Izolarea” se datorează, în principal, problemelor legate de morbiditatea prin febră tifoidă şi riscul îmbolnăvirilor prin holeră.

Numeroşi autori, între care Al. Obreja, I. Bordea, Al. Slătineanu, I. Bălteanu, M. Ciucă, Gh. Andronovici, Maria Franche, M. Balş, Maria Golăescu, M. Voiculescu, N. Nestorescu, Maria Popovici, M. Maier, Gr. Teodorovici, A. Ivan, Gh. Dimache, C. Bercovici, C. Iosub, C. Oană au abordat, în decursul vremii, problematica complexă a febrei tifoide.

Urmare a programelor educaţionale şi socio-economice, din anul 1950, judeţul Iaşi a înregistrat o reducere continuă a incidenţei febrei tifoide: 17,7%ooo – 1951; 9,0 – 1960; 2,7 – 1969 şi 1,2 – în 1975, iar municipiul Iaşi: 39,3 – 1951; 20,0 – 1961; 4,3 – 1970 şi 1,0%ooo în 1980.

În anii următori, manifestarea endemică a constituit forma dominantă a procesului epidemiologic al febrei tifoide, interesând îndeosebi centrele urbane şi localităţile situate pe principalele căi de comunicaţie sau cele din zonele declive de şes şi pe albiile majore ale râurilor Prut, Jijia, Bahlui, Miletin, Siret.

Condiţiile de insalubritate generală, cantitativă şi calitativă a apei şi prezenţa purtătorilor de *Salmonella typhi* au constituit factorii principali de întreţinere a stării endemice.

În evoluţia istorică, zonele de mare endemicitate, reprezentate de centrele urbane, au avut rol principal în întreţinerea morbidităţii rurale, semnalată îndeosebi în comunele Tomeşti, Holboca, Podu Iloaiei, Româneşti, Popricani, Vlădeni, Şipote, Bivolari, Strunga, Tătăruşi, Lespezi, Belceşti, Cotnari, Deleni. Într-o lungă perioadă de evoluţie endemo-epidemică, alături de măsurile educaţionale, imunizarea antitifoparatifică, de largă cuprindere, a constituit principala măsură prevenţională şi de combatere, pentru ca, urmare a reducerii morbidităţii, după 1960, aceasta să devină selectivă.

Frecvenţa cazurilor sporadice, după anul 1970, şi limitarea fenomenului epidemic au condus la eliminarea vaccinării în focar, punându-se accent pe supravegherea atentă a contacţilor şi spitalizarea precoce a suspecţilor. Treptat, an de an, incidenţa febrei tifoide, în România, s-a redus până la valori de 0,01%ooo locuitori şi fără nici un caz raportat în judeţul Iaşi.

În intervalul 1900-2008, evoluţia morbidităţii prin febră tifoidă a urmat etape diferite, de la valori foarte ridicate, la stadiul de posibilă eliminare. Chantemesse, în 1898, afirma că *„…secolul XX va vedea dispariţia febrei tifoide”.* Creşterea standardului de igienizare a fost mai evident după anul 1970, urmare a construcţiilor de locuinţe cu accesibilitatea la condiţiile elementare de igienă, care s-au manifestat şi la nivelul unităţilor de asistenţă a preşcolarilor şi şcolarilor şi în ceea ce priveşte condiţiile de muncă. Un factor favorabil aducerii sub control a febrei tifoide l-a constituit ameliorarea alimentării cu apă potabilă şi a sistemului de evacuare şi neutralizare a reziduurilor solide şi lichide.

În 1956 s-a înregistrat ultimul focar de febră tifoidă, prin consum de apă contaminată cu reziduuri fecaloide, a aducţiei unei cişmele, într-o zonă periferică a oraşului Paşcani. După 1990, preocupările pentru îmbunătăţirea sanitaţiei generale au constituit un obiectiv prioritar al administraţiei centrale şi locale şi al organismelor specializate, promovându-se exigenţa în protecţia calităţii apei, evacuarea şi neutralizarea reziduurilor fecaloid-menajere, igiena alimentaţiei colective, a pieţelor alimentare, a obiectivelor turistice, în instituţiile pentru învăţământ şi în transporturile publice.

În acest sens, efecte favorabile au determinat şi fondurile acordate de Uniunea Europeană, prioritar pentru sistemele de alimentare cu apă potabilă şi de ameliorare a canalizării localităţilor rurale.

Activitatea de depistare a purtătorilor cronici de *Salmonella typhi* a limitat rolul epidemiologic al acestora, astfel că, pe un lot de 973 bolnavi, în evidenţă, în intervalul 1950-1970, s-au depistat 41 purtători cronici (4,3%) şi 34 cazuri noi de purtători eliminatori cronici. Rolul epidemiologic al purtătorilor cronici de *Salmonella typhi* a fost limitat drastic, prin tratamentul precoce cu antibiotice şi urmare a „pierderilor naturale”.

Implicarea inundaţiilor periodice în întreţinerea şi potenţarea morbidităţii prin febră tifoidă a fost mult diminuată datorită amenajărilor hidrotehnice (Stânca-Costeşti; Podu Iloaiei; Belceşti; Lunca-Paşcani).

Prevenţia şi combaterea febrei tifoide, până la stadiul de eliminare, a fost susţinută şi prin legislaţie, intervenţia cu rol metodologic a Institutului „I. Cantacuzino” Bucureşti şi a Institutelor de Sănătate Publică regionale, concomitent cu tehnicizarea laboratoarelor şi ridicarea calităţii investigaţiilor epidemiologice.

Supravegherea intensivă a arealelor endemice a fost posibilă în condiţiile acoperirii optime a asistenţei medicale, de diferite profiluri, cu asigurarea efectuării anchetelor epidemiologice, cu sprijin multidisciplinar.

Evidenţa bolnavilor de febră tifoidă, în intervalul 1945-1950, întocmită în 1951, a corectat înregistrarea cazurilor, în perioada care a urmat, permiţând configurarea zonelor cu potenţial endemo-epidemic, orientarea şi evaluarea măsurilor prevenţionale şi de combatere.

Un fenomen particular ultimelor decenii este reprezentat de migrarea populaţiei, în mod deosebit, din localităţile rurale, în ţări europene cu nivel socio-economic şi igienic ridicat, cu implicaţii benefice asupra condiţiilor de viaţă şi comportamentului sanogen. Migrarea a contribuit, posibil, şi la reducerea potenţialului endemic al unor localităţi.

După anul 1990, activitatea de informare şi educare pentru sănătate a cunoscut o preocupare importantă, orientată spre o largă accesibilitate şi conţinut diversificat prin *mass media*, având ca principal obiectiv conceptul prevenţiei primare pentru evitarea riscurilor pentru sănătate şi asigurarea protecţiei mediului de viaţă şi ocupaţional. Activităţile tot mai eficiente de prevenţie şi combatere a febrei tifoide au avut un impact favorabil şi în ceea ce priveşte reducerea incidenţei hepatitei virale A, a dizenteriei bacteriene şi a bolii diareice acute.

În concluzie, incidenţa cazurilor de febră tifoidă, după anul 1970, a înregistrat o continuă şi accentuată scădere, cu limitarea manifestărilor endemo-epidemice. Depistarea precoce a cazului suspect de febră tifoidă, în cadrul asistenţei primare, realizată la nivelul medicinii de familie, dar şi în alte unităţi cu profiluri variate este posibilă utilizându-se şi investigaţia epidemiologică, care poate asigura neutralizarea riscurilor pentru apariţia infecţiei cu *Salmonella typhi*.

În etapa actuală, de menţinere sub control a febrei tifoide, dinamica structurării procesului epidemiologic solicită adaptări corespunzătoare ale legislaţiei, pentru a se asigura depistarea, combaterea şi controlul stării de purtător cronic, precum şi a strategiei de imunizare antitifoidică selectivă şi cu optimizarea vaccinării pe cale orală.

C. Oană, Elena Duca

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

STRATIFICAREA RISCULUI DE ARITMII VENTRICULARE MALIGNE ŞI MOARTE SUBITĂ CARDIACĂ POST INFARCT MIOCARDIC ACUT

Daniela Crişu
Universitatea de Medicină şi Farmacie “Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Medicală Cardiologică “C.I. Negoiţă”

SUDDEN DEATH AND VENTRICULAR ARRHYTHMIAS RISK STRATIFICATION AFTER MYOCARDIAL INFARCTION (Abstract): Fifty percent of deaths associated with acute myocardial infarction are attributable to ventricular arrhythmias and sudden death. Lethal ventricular arrhythmias are caused by an interplay between three basic components: substrate (such as presence of potential reentry circuits within the infarct area), trigger (such as premature ventricular contractions), and modulating factors (such as ischemia, dysfunction of the autonomic nervous system and impaired left ventricular function). Noninvasive techniques, including baroreflex sensitivity, heart rate variability, heart rate turbulence, QT dispersion, T-wave alternant, Signal-Averaged Electrocardiography, exercise testing and ejection fraction can be useful for predicting the patients at risk for sudden death. **Key words**: SUDDEN DEATH, VENTRICULAR ARRHYTHMIAS, MYOCARDIAL INFARCTION.

Moartea cardiacă subită (MCSA), uzual determinată de tahiaritmii ventriculare, este o cauză majoră de deces după infarctul miocardic acut (IMA). Mortalitatea postinfarct rămâne încă relativ înaltă (5-12%) în primele 6-12 luni dupa externare (1,2,3). În geneza aritmiilor intervin trei factori determinanţi: substratul miocardic (cicatricea de infarct), *triggeri* (bătăile ventriculare premature) şi factori modulatori (ischemia, modificări ale tonusului sistemului nervos autonom). Evaluarea riscului de aritmii ventriculare ameninţătoare vital vizează toţi factorii implicaţi în geneza aritmiilor şi se poate realiza prin diverse metode neinvazive (4,5,6,7).

A. MARKERI AUTONOMI

1. Sensibilitatea baroreflexă (Baroreflex Sensitivity BRS)

Sensibilitatea baroreflexă (BRS) este o metodă de evaluare a tonusului sistemului nervos vegetativ, care constă în aprecierea răspunsului reflex al frecvenţei cardiace la activarea sau dezactivarea fiziologică a baroreceptorilor la modificările de tensiune arterială. BRS este apreciată prin creştera intervalului RR (milisecunde) ca urmare a creşterii cu 1 mmHg a tensiunii arteriale. Cel mai frecvent agent vasopresor folosit este fenilefrina (alfa stimulant simpatic cu durată scurtă de acţiune) administrat intravenos. Se urmăreşte creşterea tensiunii arteriale sistolice cu 15-40 mmHg, sub monitorizarea frecvenţei cardiace. Valorile intervalelor RR se raportează la valorile corespunzătoare ale TA sistolice obţinîndu-se BRS (ms/mmHg). Valori normale: 14,8 ± 9,2ms/mmHg (8,9,10).

BRS si infarctul miocardic acut

Studiul ATRAMI (*Autonomic Tone and Reflexes after Myocardial Infarction*) a evidenţiat clinic că, după infarctul miocardic, analiza reflexelor vagale are o valoare prognostică independentă de fracţia de ejecţie

(11). Valori ale BRS < 3,0 ms/mmHg au avut o valoare predictivă pozitivă semnificativă statistic (mortalitate 9% versus 2% la cei cu prezervarea BRS). Valoarea predictivă a BRS evidenţiată în prima lună post infarct miocardic acut se păstrează şi în cursul următorilor 1-2 ani. Pacienţii cu scăderea BRS au o reducere a capacităţii de antagonizare a activităţii simpatice prin mecanisme vagale, iar hiperreactivitatea simpatică creşte instabilitatea electrică şi favorizează aritmiile ameninţătoare vital (9,11,12).

2. Variabilitatea ratei cardiace (Heart Rate Variability - HRV)

HRV este un fenomen fiziologic, definit ca variaţia intervalelor RR normale în timpul ritmului sinusal. Acest fenomen reflectă efectul sistemului nervos autonom (SNA) asupra nodului sinusal (7,8,13). Măsurarea HRV este neinvazivă şi se realizează numai la bolnavii în ritm sinusal, prin înregistrări ECG-Holter, necesitând un soft special pentru analiza HRV (14,15). Variabilitatea intervalelor RR se poate evidenţia prin două metode :

a. Analiza spectrală : permite evaluarea modulării vegetative a ritmului cardiac şi se realizează prin separarea intervalelor RR în benzi de frecvenţă (metoda de transformare Fourier), numite densităţi de putere spectrală (*power spectral density*) (14,15).

b. Metoda de analiză în domeniul timp : identifică bătăile normale (N) şi măsoară intervalele dintre ele (NN), calculând o serie de parametri, utilizând metode statistice sau geometrice. Parametrii cei mai utilizaţi în analiza HRV din domeniul timp sunt (15) :

- SDNN = Deviaţia standard a mediei tuturor intervalelor NN ;
- index SDNN = Media dispersiilor intervalelor NN calculate la fiecare 5 minute ;
- pNN50 = Numărul de intervale NN adiacente care diferă cu > 50 ms, raportat la numărul total al intervalelor NN ;
- HRV şi infarctul miocardic acut.

Mecanismul reducerii HRV post IMA constă în modificările geometriei cardiace determinate de necroză şi akinezia segmentului infarctat care accentuează stimularea fibrelor aferente simpatice prin deformarea terminaţiilor senzoriale. Această excitaţie simpatică atenuează activitatea fibrelor vagale direct la nivelul nodului sinusal. Scăderea HRV reflectă predominenţa mecanismelor simpatice şi instabilitate electrică (7, 15). HRV scade precoce post IMA şi începe să se recupereze la cîteva săptămîni. Revenirea este maximă, dar nu completă, la 6-12 luni. În faza acută a infarctului miocardic reducerea pe 24 de ore a SDNN este semnificativ asociată cu disfuncţia VS, *peak*-ul CK, clasa Killip (15,16). HRV este un puternic predictor al complicaţiilor aritmice (tahicardie ventriculară susţinută) şi al mortalităţii post IMA (15). Conform ESC/NASPE (16) reducerea HRV este un predictor al mortalităţii şi al complicaţiilor aritmice după un infarct miocardic acut, independent de alţi factori de risc recunoscuţi. HRV trebuie măsurată aproximativ la o săptămână post IMA ; deşi măsurarea HRV pe înregistrări scurte oferă informaţii prognostice, măsurarea HRV pe 24 de ore este un predictor mai puternic. Un grup cu risc înalt poate fi selectat prin limitele HRV index < 15 şi SDNN < 50 ms. Pentru îmbunătăţirea valorii predictive a HRV aceasta poate fi combinată cu alţi factori de risc (16).

3.Turbulenţa ritmului cardiac (Heart Rate Turbulence HRT)

Turbulenţa ritmului cardiac (HRT) este o nouă metodă pentru analiza ritmului cardiac, după o bătaie ectopică ventriculară, pe înregistrarea EKG pe 24 de ore. HRT este un răspuns bifazic, fiziologic al nodului sinusal la bătăile ventriculare premature. El constă într-o accelerare scurtă iniţială, urmată de o decelerare a ratei cardiace. Mecanismul HRT nu a fost pe deplin elucidat, dar este cel mai probabil un baroreflex autonom. Contracţia ventriculară prematură determină o uşoară variaţie a presiunii arteriale. Cînd controlul SNA e eficient această schimbare e înregistrată imediat şi determină un răspuns instantaneu sub forma HRT. În cazul disfuncţiei SNA această reacţie este scăzută sau complet pierdută (7,17).

Pentru analiza HRT este necesar ca pacientul să fie în ritm sinusal şi să existe cel puţin o extrasistolă ventriculară pe înregistrare.Se măsoară variaţiile ciclului sinusal după o bătaie ventriculară prematură (BPV) şi se caracterizează prin doi parametri :

- Debutul turbulenţei (*turbulence onset*) TO - procentul diferenţei dintre intervalele RR imediat următoare BPV şi intervalele RR imediat precedente BPV: $[((RR_1-RR_2)-(RR_{-2}+RR_{-1}))/(RR_{-2}+RR_{-1})] \times 100$; Valori pozitive ale TO indică decelerare, iar valori negative indică accelerarea ritmului sinusal. Normal $TO \geq 0\%$.
- Panta turbulenţei (*turbulence slope*) TS - reprezintă o decelerare a ritmului sinusal ce apare după TO şi corespunde pantei pozitive maxime pentru fiecare secvenţă de 5 bătăi consecutive normale, din seria de 20 de bătăi ce urmează după BPV. normal >2,5 ms/RR (18,19,20).

HRT şi infarctul miocardic acut

Evaluarea HRT în IMA a fost realizată în studiul MPIP (*Multicenter Post-Infarction Program*) care a demonstrat, pe o perioadă de urmărire de doi ani, că valori negative ale TO se asociază cu o creştere a mortalităţii (20% versus 11% faţă de cei cu TO>0), iar pentru TS < 2,5ms mortalitatea a fost de 27% versus 9% faţă de cei cu TS>2,5ms (20). În toate studiile combinaţia TO-TS a fost cel mai puternic predictor (19).

B. TULBURĂRI ALE REPOLARIZĂRII

1.Dispersia intervalului QT (QT dispersion)

Repolarizarea este o fază în cursul căreia potenţialul transmembranar al celulelor miocardice se întoarce la nivelul de repaus. Dispersia repolarizării se referă la eterogenitatea acestui proces şi este prezent într-o varietate de boli cardiace, creând substratul pentru aritmii ventriculare (7,8). Măsurarea intervalului QT şi în special dispersia QT (QTd) întâmpină dificultăţi în definirea exactă a sfîrşitului undei T. Această problemă poate fi parţial rezolvată prin măsurarea distanţei dintre începutul QRS şi apexul undei T (QTpeak), decât măsurarea distanţei până la sfîrşitul undei T (QTend) (7). Intervalul QT este mai lung la femei şi se scurtează odată cu creşterea frecvenţei cardiace. De aceea s-a recomandat corecţia intervalului QT funcţie de frecvenţa cardiacă. Cele mai utilizate corecţii sunt :

Formula Bazett $QTc=QT/\sqrt{RR}$

Formula Fridericia $QTc=QT/3\sqrt{RR}$

Formula Framingam de corecţie lineară $QTc=QT+0,154(1-RR)$

Infarctul miocardic, atît cel acut, cât şi cel tardiv, se asociază cu creşterea QTd. QTd este maximă la 3 zile după infarctul miocardic acut şi scade ulterior. Efectul terapiei trombolitice, dimensiunea infarctului şi FEVS influenţează QTd. După un infarct miocardic stimularea simpatică, reischemia şi hipertrofia ventriculară compensatorie din regiunile neinfarctate determină creşterea QTd. După angioplastie coronariană cu succes QTd scade şi creşte din nou după restenoză (21,22,23).

2. Alternanţa undei T (T-wave alternans TWA)

Alternanţa undei T este definită ca modificarea bătaie cu bătaie a morfologiei, amplitudinii şi/sau a polarităţii undei T. Alternanţa macroscopică a undei T a fost observată înaintea declanşării unor aritmii ventriculare. Ulterior s-a evidenţiat această alternanţă la nivel de microvolţi, demonstrându-se că este un factor predictor pentru aritmii ventriculare. Mecanismul asocierii TWA cu aritmiile ventriculare poate fi explicat prin gradientul de repolarizare transmembranar. Acest gradient este rezultatul diferenţei intrinseci a duratei potenţialului de acţiune în celulele miocardului ventricular de la endocard la epicard (7,24).

Cea mai frecvent folosită este metoda de analiză spectrală care necesită medierea a 128 de bătăi cardiace. TWA poate lipsi în repaus, fiind provocată prin accelerarea frecvenţei cardiace (*pacing* atrial, test de efort). TWA se identifică printr-un vârf spectral la frecvenţa de 0,5 cicli/bătaie şi se defineşte prin :

- V_{alt} (amplitudinea alternanţei) $\geq$ 1,9mv
- Kscor (raport de alternanţă) $\geq$ 3

  $K = Valt\text{-}\mu_{zgomot}/\sigma_{zgomot}$

TWA şi infarctul miocardic acut

Apariţia TWA în cursul testului de efort la pacienţii post infarct miocardic acut poate fi utilizată pentru stratificarea riscului aritmic. Într-un studiu realizat de Ikeda şi col., incidenţa TWA la pacienţii cu evenimente aritmice a fost crescută comparativ cu cei fără evenimente aritmice (25,26).

C. ELECTROCARDIOGRAMA DE ÎNALTĂ REZOLUŢIE (SIGNAL-AVERAGED ELECTROCARDIOGRAPHY SAECG)

SAECG reprezintă o metodă de înregistrare a potenţialelor tardive (PT) care sunt semnale microvoltate pe porţiunea terminală a complexului QRS ce nu pot fi evidenţiate pe electrocardiograma de suprafaţă. Ele reprezintă o activitate electrică de mică amplitudine (1-25 μV) şi o frecvenţă înaltă (>25Hz). Prezenţa PT reflectă o depolarizare întârziată, fragmentată, a unor arii de miocard anormal structural, care reprezintă substratul anatomic predispozant pentru inducerea tahicardiei ventriculare prin mecanism de reintrare. Fenomenul se întâlneşte în special în zona de necroză sau cicatrice din infarctul miocardic (7,27,28,29).

Derivaţiile electrocardiografice pentru SAECG cel mai frecvent utilizate sunt derivaţii ortogonale bipolare (X, Y, Z), după metoda Frank. Se amplifică semnalul EKG de aproximativ 100 de ori şi se aplică filtre de 25-250 Hz. Se realizează medierea a 100-250 de complexe QRS, obţinându-se astfel un vector global QRS filtrat.

Criteriile de pozitivitate pentru potenţialele tardive sunt (31) :

- *fQRS* (durata totală a complexului QRS filtrat) >114ms
- *HFLA* (high frequency low-amplitude signal : durata părţii terminale a QRS cu voltaj sub 40μV) >38ms
- *RMS40* (root mean square : radical din media voltajului ultimelor 40ms ale complexului QRS mediat) <20μV

ACC Expert Consensus Document recomandă utilizarea SAECG pentru stratificarea riscului de aritmii ventriculare la pacienţii cu infarct miocardic, în ritm sinusal şi fără prezenţa electrocardiografică a blocului de ram sau a tulburărilor de conducere intraventriculară (QRS>120ms) (30).

SAECG şi infarctul miocardic acut

Potenţialele tardive au fost detectate la 39-93% din pacienţii cu infarct miocardic acut care ulterior au dezvoltat tahicardie ventriculară susţinută sau moarte cardiacă subită. În faza acută potenţialele tardive rezultă din întârzierea conducerii electrice în ţesutul ischemic. Dispar apoi datorită tăcerii electrice din zona ţesutului necrozat şi reapar după câteva zile, putând persista luni sau ani. Incidenţa lor este mai mare în infarctele cu undă Q, cu localizare inferioară şi este mai redusă în infarctele trombolizate (7, 8, 29). Într-un studiu realizat de Ikeda şi col. la pacienţi postinfarct miocardic acut, prezenţa potenţialelor tardive s-a asociat cu creşterea incidenţei evenimentelor aritmice, iar combinaţia TWA-SAECG pozitive a avut o valoare predictivă mai bună decât fiecare din cei doi parametri luaţi individual (27).O metaanaliză a studiilor demonstrează faptul că SAECG are o excelentă valoare predictivă negativă în evaluarea riscului de aritmii ventriculare maligne. Totuşi valoarea predictivă pozitivă este redusă şi nu justifică intervenţia la această categorie de pacienţi (30).

D. MONITORIZAREA ELECTROCARDIOGRAFICĂ HOLTER (AMBULATORY ELECTROCARDIOGRAPHY AECG)

Monitorizarea Holter în infarctul miocardic acut se realizează între a 6-a şi a 10-a zi de la evenimentul acut. Prezenţa extrasistolelor ventriculare frecvente sau complexe se asociază cu creşterea riscului de moarte subită în primul an post infarct miocardic acut (7,16). Trialul GISSI-2 a arătat că prezenţa extrasistolelor ventriculare frecvente la monitorizarea Holter (> 10/h), este un predictor semnificativ al mortalităţii totale şi al morţii cardiace subite (31). În studiul MILLIS (*Multicenter Investigation for Limitation of Infarct Size study*) asocierea extrasistolelor ventriculare cu scăderea fracţiei de ejecţie a dus la o creştere semnificativă a mortalităţii globale şi a morţii cardiace subite (17,31).

E. TESTUL DE EFORT

Testul de efort după infarctul miocardic acut este util pentru : stratificarea riscului şi evaluarea prognosticului, evaluarea capacităţii funcţionale care permite prescrierea activităţii fizice după externare, stabilirea terapiei medicale adecvate şi a necesităţii unor metode suplimentare de dignostic şi tratament (33).

Parametrii urmăriţi în cursul testului de efort sunt :

1. Abilitatea de a efectua testul de efort şi capacitatea de efort. Un test de efort submaximal (5-6 METS sau 70-80% din FCMT) este frecvent utilizat înainte de externarea pacientului cu infarct miocardic acut, pentru a stabili răspunsul hemodinamic şi capacitatea funcţională. Abilitatea de a efectua un test de efort complet, în absenţa unor anomalii ECG sau a unui răspuns tensional anormal se asociază cu o mortalitate scăzută la un an (1-2%). În trialul TIMI II mortalitatea la 12 luni a fost înaltă la pacienţii care nu au putut efectua testul de efort (7,7%), comparativ cu cei care au putut efectua testul (1,8%). Trialul GISSI-2 a arătat că mortalitatea la 6 luni a fost de 7,1% la pacienţii care nu au putut efectua testul de efort, 0,9% la pacienţii cu test negativ, 1,3% la cei cu test neconcludent şi 1,9% la cei cu test patologic (32,33).
2. Ischemia indusă de efort ; studiul GISSI-2 a arătat că ischemia simptomatică indusă de efort a fost predictor de mortalitate la 6 luni (34).
3. Aritmiile ventriculare induse de efort cresc riscul de moarte cardiacă. Conform ghidului ACC/AHA testul de efort are indicaţie de clasa I în infarctul miocardic acut pentru evaluarea prognostică şi terapeutică, putându-se efectua înainte de externare (submaximal, în ziua 4-7 post IMA) sau precoce după externare, pentru evaluare prognostică, terapeutică şi reabilitare cardiacă, când nu a fost efectuat înainte de externare (limitat de simptome, în zilele 14-21). Parametri la testul de efort asociaţi cu creşterea riscului includ : inabilitatea de a efectua un test de efort submaximal înainte de externare, capacitate de efort scăzută, lipsa de creştere/scădere a tensiunii arteriale în cursul efortului, angină/subdenivelare ST la treaptă scăzută de efort (32).

F. FRACŢIA DE EJECŢIE

Scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng rămîne unul dintre cei mai importanţi factori de risc pentru mortalitatea cardiacă totală şi MCS la pacienţii post infarct miocardic acut. În 1983 *Multicenter Postinfarction Research Group* a raportat importanţa funcţiei ventriculului stâng în predicţia mortalităţii în *Multicenter Postin-*

farction Program (MPIP), arătând o creştere exponenţială a mortalităţii cardiace la un an la pacienţii ce au o scădere a fracţiei de ejecţie <35% (34). O metaanaliză pe 2828 de pacienţi a arătat că fracţia de ejecţie rămâne un puternic predictor al mortalităţii cardiace totale şi aritmice post infarct miocardic şi în era trombolitică .Valoarea prognostică a fracţiei de ejecţie post infarct miocardic acut a fost demonstrată în numeroase studii de referinţă, sugerând ca valoare prag pentru stratificarea riscului o fracţie de ejecţie < 40 (34,35,36,). De asemenea, pacienţii selectaţi pe baza fracţiei de ejecţie pentru defibrilator implantabil profilactic au avut un beneficiu pentru toate cauzele de mortalitate (35).

Toate aceste metode neinvazive sunt accesibile, necostisitoare, dar valoarea predictivă pozitivă este nesatisfăcătoare motiv pentru care ghidul ESC/ACC/AHA le recomandă ca indicaţie de clasă IIb (39). Valoarea predictivă negativă este însă crescută, iar utilizarea în combinaţie a diferitelor mijloace şi criterii de evaluare şi stratificare a riscului poate optimiza valoarea predictivă pozitivă. Locul actual al acestor explorări în strategiile de evaluare a riscului aritmic ventricular şi stratificarea riscului de MSCA nu este încă bine definit, rămânând o problemă de viitor.

BIBLIOGRAFIE

1. Peterson DE, Shaw J.L., Califf R.M., Risk styratification after myocardial infarction. *Ann Internal Med* 1997; 126 (7): 561-582.
2. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1659-1568.
3. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio (GISSI)-2 Data Base. *Circulation* 1993; 88: 416-429.
4. Heikki VH, Castellanos A et al. Sudden death due to cardiac arrhytmias. *N Engl J Med* 2001; 345: 1473-1482.
5. Myerburg JR, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Internal Med* 1993; 119: 1187-1197.
6. Huikuri H et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 652-658.
7. Podrid JP, Kowey PR. Cardiac arrhythmia. In: *Mechanism, Diagnosis and Management*. V: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
8. Gherasim L. *Progrese în cardiologie*. Bucureşti: Ed. Infomedica 2002.
9. La Rovere MT, Mortara A, Specchia G, Schwartz PJ. Myocardial infarction and baroreflex sensitivity. Clinical studies. *G Ital Cardiol* 1992; 22: 639-645.
10. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for postmyocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 (1 Suppl): 177-191.
11. La Rovere MT, Bigger Jr J et al. for the ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart - rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-484.
12. Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67: 129-137.
13. Zabel M, Klingenheben T, Hohnloser SH. Changes in autonomic tone following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: assessment by analysis of heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994; 5: 211-8.

14. Baron HV et al. Autonomic markers and prediction of cardiac death after myocardial infarction. *Lancet* 1998 ; 351.
15. Malik M et al. Guidelines. Heart Rate Variability Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society Of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996 ; 17 : 354-381.
16. Crawford MH. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. *Circulation* 1999 ; 100 : 886-893.
17. Schmitd G, Malik M et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1999 ; 353.
18. Watanabe WA. Heart rate turbulence : a Review. *Ind Pacing Electrophysiol J* 2003 ; 3 (1) : 10-17.
19. Malik M, Schmidt G, Barthel P et al. Heart rate turbulence is a post-infarction mortality predictor which is independent of and additive to other recognised risk factors. *PACE* 1999 ; 22 : Part II 741.
20. Barthel P, Schneider R et al. Risc stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003 ; 108 : 1221-1225.
21. Perkiomaki JS, Koistinen MJ, Yli-Mayry S, Huikuri HV. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 174-179.
22. Zabel M, Klingenheben T et al. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction. *Circulation* 1998 ; 97 : 2543-2550.
23. Glancy JM et al. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1995 ; 345 : 945-948.
24. Ikeda T, Saito H, Tanno K et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002, 89 : 79-82.
25. Ikeda T, Sakata T, Takami M et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 : 722-730.
26. Rosenbaum DS et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 235-241.
27. Denes P, El Sherif N, Katz R et al. Prognostic significance of signal-averaged electrocardiogram after thrombolytic therapy and/or angioplasty during acute myocardial infarction (CAST substudy). Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) SAECG Substudy Investigators. *Am J Cardiol* 1994 ; 74 : 216-220.
28. El Sherif N, Ursell SN, Bekheit S et al. Prognostic significance of the signal-averaged ECG depends on the time of recording in the postinfarction period. *Am Heart J* 1989 ; 118 : 256-264.
29. Steinberg JS, Regan A, Sciacca RR, Bigger JT Jr, Fleiss JL. Predicting arrhythmic events after acute myocardial infarction using the signal-averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1992 ; 69 : 13-21.
30. Cain ME et al. ACC Expert Consensus Document. Signal-Averaged Electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 238-49.
31. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993 ; 87 : 312-22.
32. Gibbons et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing. *Circulation* 2002 ; 106 : 1883-1892.
33. Chaitman BR, McMahon RP, Terrin M et al. Impact of treatment strategy on predischarge exercise test in the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) II trial. *Am J Cardiol* 1993 ; 71 : 131-138.
34. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993 ; 87 : 312 - 322.
35. *** The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 331-336.
36. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995, 333 : 1670-1676.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

EVALUAREA IMPACTULUI TERAPIEI ÎN BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ (BPOC) PRIN MĂSURAREA CALITATII VIEŢII. CONSIDERENTE METODOLOGICE

Sabina Antonela Antoniu[1], **Doina Azoicăi**[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de Pneumologie
2. Disciplina de Asistenţă Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie

EVALUATION OF THERAPEUTIC IMPACT IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) BY THE MEANS OF HEALTH STATUS ("QUALITY OF LIFE") ASSESSMENT: METHODOLOGICAL CONSIDERATIONS (Abstract): Health status represents a tool frequently used for assessment of therapeutic impact of different therapeutic methods in various diseases including chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We review the methodology of health status assessment performed with generic and disease or symptoms specific questionnaires Definition of quality of life-related terms, analysis of data from various studies on COPD using health status as an outcome measure was performed. Health status is widely used in studies assessing efficacy of both pharmacological and non-pharmacological therapeutic methods in COPD. In COPD health status can be measured with several generic or specific questionnaires and can be an appropriate efficacy endpoint in therapeutic trials. **Key words**: HEALTH STATUS-COPD-INHALATORY THERAPY-PULMONARY REHABILITATION

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) este o afecţiune respiratorie ce poate fi prevenită şi tratată (1). Terapia in BPOC se adresează atât fazei stabile a bolii cât şi fazei exacerbate iar unul dintre scopurile acestuia este reprezentat de ameliorarea calităţii vieţii (1). Evaluarea efectului terapeutic asupra calităţii vieţii a diferitelor metode aplicate care reprezintă principalul scop practic clinic al analizei calităţii vieţii se în BPOC se face cel mai frecvent în faza de stabilitate a bolii şi de aceea se poate considera pe baza datelor actuale ca ameliorarea terapeutică a calităţii vieţii este unul dintre scopurile majore ale tratamentului BPOC stabil. Interrelaţia BPOC exacerbat - calitatea vieţii nu este la fel de bine documentată.

Calitatea vieţii este un termen utilizat în literatură adesea asociat cu alţi termeni cum ar fi: „calitatea vieţii legate de sănătate" („health-related quality of life")sau „status-ul de sănătate"(health-status) (2).

Calitatea vieţii se defineşte în mod general ca fiind o auto-evaluare holistică a satisfacţiei legate de aspectele vieţii personale considerate importante (3,4). Aceste aspecte sunt influenţate de multipli factori cum ar fi de status-ul financiar, calitatea locuinţei, a locului de muncă, spiritualitatea, serviciile de asistenţă socială şi sanitară (3,4).

Calitatea vieţii legată de sănătate este un termen mai restrictiv ce include modul de auto-apreciere a stării de sănătate şi a factorilor ei determinanţi (4).

Status-ul de sănătate reprezintă modul de apreciere subiectivă a influenţei propriei stări de sănătate asupra capacităţii de a efectua activităţile de rutină (3).

Organizaţia Mondială a Sănătăţii defineşte status-ul de sănătate ca fiind „starea de sănătate a unui individ grup sau populaţii, măsurată în raport cu norme/valori standard acceptate(cum ar fi de exemplu, starea de sănătate presupusă a unui individ de o anumită vârstă şi având o anumită afecţiune) (5).

Status-ul funcţional (de performanţă) defineşte capacitatea individuală de „a funcţiona" din punct de vedere fizic, emoţional şi social (3).

ASPECTE METODOLOGICE DE EVALUARE A CALITĂŢII VIEŢII ÎN BPOC

Calitatea vieţii (CV) în general poate fi apreciată în mod obiectiv, standardizat, prin intermediul chestionarelor care evaluează fie dintr-o perspectivă generală impactul unei afecţiuni asupra funcţionalităţii zilnice, fie dintr-o perspectivă specifică, impactul simptomelor specifice bolii respective asupra funcţionalităţii zilnice.

Aceasta depinde de scopul măsurării CV. Alegerea chestionarelor se face în funcţie de domeniile pe care acestea le conţin. Pot fi utilizate numai chestionare generice, numai chestionare specifice sau o baterie de chestionare care să includă atât chestionare generice cât şi specifice.

Chestionarele generice

Scopul major al utilizării chestionarelor generice în evaluarea calităţii vieţii în BPOC îl reprezintă detectarea impactului general al aceastei afecţiuni asupra funcţionalităţii fizice şi psihice. De aceea aceste tipuri de chestionare au capacitate mai redusă de a identifica modificările minime ale CV ce pot apare în timp sau ca urmare a unei intervenţii terapeutice (6). De asemenea, acest tip de chestionare nu poate detecta modificări ale unor aspecte ale CV pentru care nu au item componenţi (6). Dacă se are în vedere că în stadiile mai avansate BPOC este considerată o boală sistemică, evaluarea calităţii vieţii prin chestionare generice permite o apreciere globală a modului în care deteriorarea stării de sănătate alterează funcţionalitatea individuală.

Dintre chestionarele generice existente, cel mai frecvent utilizate sunt următoarele chestionare : Medical Outcome Study Questionnaire Short Form(denumit prescurtat „SF--36"), Euroqol-5D, Quality of Well-Being.

SF-36 este un instrument generic cu 36 de item ce generează opt scoruri de sănătate şi două scoruri sumare mental şi fizic, ce poate fi autoadministrat de subiecţii cu vârste de cel puţin 14 ani sau administrat de către persoane instruite specific în acest scop în mod direct sau pe cale telefonică. Chestionarul este disponibil în multe limbi printre care şi limba Română, scorurile pot varia de la 0 la 100, iar calitatea vieţii este cu atât mai afectată, cu cât scorul este mai mic (7,8).

SF-36 este chestionarul generic cel mai frecvent utilizat în evaluarea calităţii vieţii în BPOC, atât pentru aprecierea impactului terapeutic al metodelor farmacologice, cât şi pentru aprecierea metodelor terapeutice nonfarmacologice (reabilitarea pulmonară) (4).

Din SF-36 au derivat ulterior **SF-12** şi **SF-6** care au mai puţini itemi şi care pot fi folosite şi ca măsuri de utilitate.

Sickness Impact Profile (SIP) este un chestionar generic cu 136 de item din care derivă un scor general, două subscoruri generale fizic şi psihosocial şi scoruri corespunzând a 12 subdomenii(somn şi repaos, alimentarea, munca, întreţinerea casei, petrecerea timpului liber şi recrearea, activitatea fizică, mobilitatea, îngrijirea şi mobilitatea corporală, interacţiunea socială, comportamentul reacţional, comportamentul emoţional, comunicarea) (9).

SIP poate fi auto sau administrat de către o altă persoană şi a fost folosit mai mult pentru aprecierea calităţii vieţii in astm [10]. La pacienţii cu BPOC a fost utilizat pentru evalurea impactului oxigenoterapiei de lungă durată la domiciliu asupra calităţii vieţii.

Euroqol-5D este un chestionar generic ce acoperă cinci domenii : mobilitate, auto-îngrijire, activităţi principale, relaţii sociale, durere. Euroqol-5D a fost utilizat în analize economice ale transplantului pulmonar la pacienţii cu fibroză chistică, iar la pacienţii cu BPOC a fost utilizat pentru evaluarea comparativă a unor proprietăţi psihometrice (11,12).

Quality of Well Being este un chestionar generic ce are trei domenii de funcţionalitate, mobilitate, activitate fizică, activitate socială şi care evaluează şi impactul simptomelor dominante asupra calităţii vieţii. A fost utilizat pentru evaluarea impactului reabilitării pulmonare sau chirurgiei reducţionale pulmonare asupra calităţii vieţii, la pacienţii cu BPOC (13,14).

Chestionarele de calitate a vieţii specifice unei boli evaluează impactul simptomelor specifice bolii asupra calităţii vieţii şi prin natura lor sunt mai sensibile la modificări de mică amplitudine ale CV. Chestionarele specifice bolii sunt de aceea mai indicate pentru evaluarea impactului unei anumite terapii asupra CV (6). În cazul bolilor pulmonare obstructive cronice unele chestionare cum ar fi **Saint George Respiratory Questionnaire** au fost utilizate pentru diferite afecţiuni cum ar fi BPOC, astm bronşic, fibroză chistică, pe când altele cum ar fi **Clinical COPD Questionnaire** sunt aplicate în mod specific doar pentru evaluarea CV a pacienţilor cu BPOC.

Chestionarul Saint George Respiratory Questionnaire(SGRQ) este un chestionar specific afecţiunilor respiratorii. Este autoadministrabil, conţine 50 de item care generează un scor total şi trei scoruri componente : simptomele, activitatea, impactul (15).

Este chestionarul de CV cel mai frecvent utilizat pentru evaluarea diferitelor metode terapeutice farmacologice sau non-farmacologice în tratamentul BPOC-ului (4).

Scorurile variază de la 0 calitatea a vieţii mult afectată la 100 calitatea vieţii nealterată, iar o diferenţă de scor de cel puţin 4 unităţi este considerată ca fiind diferenţa minim importantă din punct de vedere clinic (minimal clinically important difference).

Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) a fost primul chestionar specific bolilor respiratorii cronice obstructive. Are patru domenii : dispneea, fatigabilitatea, funcţionalitatea emoţională, şi capacitatea de control asupra bolii şi se generează şi un scor total. Diferenţa minimă clinic importantă este pentru CRQ de 0.5 unităţi de scor (16). Versiunea originală necesită administrarea de către o persoană special instruită, dar versiunea mai recentă, mai scurtă poate fi autoadministrabilă.

CRQ este utilizat predominant pentru evaluarea eficienţei programelor de reabilitare pulmonară în BPOC (17).

Maugeri Foundation Respiratory Failure Questionnaire (MFR28) este un chestionar specific indicat pentru evaluarea CV la pacienţii cu BPOC şi insuficienţă respiratorie cronică. Are 28 de item grupaţi în trei categorii : activitate, invaliditate şi funcţia cognitivă, este autoadministrabil, şi într-un studiu recent s-a demonstrat că la pacienţii cu insuficienţă respiratorie cronică este un predictor al mortalităţii mai puternic decât variabilele fiziologice (2).

Clinical COPD questionnaire este un chestionar specific autoadministrabil cu 10 item şi trei domenii : simptome, status funcţional şi status mental. Diferenţa minimă importantă clinic este de 0,4 şi a fost calculată într-un studiu recent ce a comparat eficacitatea corticosteroizilor per os versus parenterali la pacienţii cu BPOC exacerbat (18,19).

IMPACTUL METODELOR TERAPEUTICE ASUPRA CALITĂŢII VIEŢII ÎN BPOC

Beta2 agoniştii cu acţiune de scurtă durată. Un studiu randomizat ce a evaluat eficacitatea administrării salbutamolului (beta2 agonist cu acţiune de scurtă durată) şi a teofilinei la pacienţii cu BPOC a testat şi utilizat pentru evaluarea calităţii vieţii chestionarul CRQ. S-a demonstrat că, comparativ cu placebo, salbutamolul a ameliorat dispnea şi componentele de funcţionalitate fizică şi mentală a CRQ (20).

Beta2 agoniştii cu acţiune de lungă durată. Un studiu randomizat controlat cu durata de 16 săptămâni a comparat eficacitatea salmeterol xinafoat în două doze (50, 100 μg) la pacientii cu BPOC, şi impactul acestuia asupra CV măsurată cu chestionarele SGRQ şi SF36. S-a demonstrat că doza de 50 de μg de salmeterol xinafoate a ameliorat semnificativ clinic şi statistic scorurile Impact si Total al chestionarului SGRQ. Scorurile SGRQ s-au corelat semnificativ cu scorurile SF-36 dar slab cu variabila VEMS. Doza de salmeterol mai mare nu a avut nici un efect asupra calităţii vieţii (21).

Impactul formoterolului asupra calităţii vieţii a fost evaluat cu ajutorul chestionarului SGRQ) : două studii randomizate au evaluat comparativ efectul pe termen lung al administrarii de budesonid+formoterol, budesonide, formoterol şi placebo la pacienţii cu BPOC. Într-unul din studii formoterolul a produs ameliorări ale calităţii vieţii (SGRQ scor total), comparabile cu cele ale combinaţiei budesonide+ formoterol, dar semnificativ mai importante decât budesonide sau placebo (22). Celălalt studiu a demonstrat că budesonid+formoterol au produs faţă de placebo o ameliorare mai importantă a scorului total decât cea produsă de formoterol faţă de placebo (23). De asemenea aceeaşi combinaţie a produs o scădere semnificativă clinic şi statistic a scorului SGRQ comparativ cu formoterol sau budesonid (23).

Anticolinergice. Anticolinergicele inhalatorii sunt considerate la ora actuala ca tratament bronhodilatator de bază în BPOC-ul stabil, fie ca terapie de sine stătătoare fie ca terapie combinată cu alţi agenţi farmacologici bronhodilatatori.

Ipratropium bromide este primul bronhodilatator anticolinergic ce a fost utilizat ca tratament de fond în BPOC-ul stabil. Într-un studiu ce a evaluat eficacitatea ipratropium bromide şi a formoterolului pe o durată de 3 luni la pacienţii cu BPOC, şi evoluţia calităţii vieţii (SGRQ) sub aceste tratamente, nici unul dintre aceste bronhodilatatoare nu a produs ameliorări semnificative ale CV. Un alt studiu cu design şi durată similare a demonstrat însă că doar formoterolul a ameliorat CV (24,25).

Tiotropium bromide este un anticolinergic cu durată lungă de acţiune a cărui impact asupra CV a fost comparat cu cel al placebo sau cu cel al ipratropium bromide (26,27). Comparativ cu placebo tiotropium bromide a ameliorat semnificativ toate domeniile de funcţionalitate fizică a SF-36 şi a redus semnificativ subscorurile şi scorul total al SGRQ. De asemenea un procent semnificativ mai mare de pacienţi cu BPOC care au urmat timp de 1 an tratament cu tiotropium au prezentat ameliorari ale CV (SGRQ) semnificative clinic (26).

Comparativ cu ipratropium bromide, tiotropium bromide a ameliorat CV(SGRQ), în special prin ameliorarea scorului Impact, în timp ce asupra scorurilor Simptome şi Activitate atât ipratropium cât şi tiotropium au avut efecte similare. O proporţie semnificativ mai mare de pacienţi ce au urmat tratament cu tiotropium au prezentat ameliorare semnificativă clinic a SGRQ dar nici unul din tratamente nu a avut un impact semnificativ asupra socrurilor SF-36 (27).

Combinaţia dintre salbutamol şi ipratropium nu a produs ameliorări ale CV (CRQ) semnificative comparative cu cele produse de fiecare component în parte, dar a avut efect bronhodilatator superior celor individuale, iar combinaţia fenoterol ipratropium adăugată la corticosteroizi per os la pacienţii cu BPOC exacerbat a ameliorat semnificativ CV(CRQ) dupa 4 săptămâni de tratament (28).

Nici combinaţia dintre salmeterol şi ipratropium nu a ameliorat semnificativ statistic comparative cu placebo CV(SGRQ), dar a produs reduceri ale scorului de simptome al SGRQ care au fost semnificative din punct de vedere clinic şi statistic (29).

Mai multe studii au demonstrate că teofilina a ameliorat dispneea la pacienţii cu BPOC dar un singur studiu a inclus şi CV în mod explicit ca măsură de eficienţă terapeutică 63 64 65. Acesta a fost un studiu de tip n=1 în care ca instrument de măsurare a CV a fost utilizat CRQ, şi în care nu s-au detectat nici o ameliorare a CV pe perioada studiului. Alte studii au evaluat comparativ teofilina asociată sau nu cu alţi agenţi farmacologici cum ar fi beta-2 agoniştii cu acţiune de lungă durată (30).

Inhibitorii de fosfodiesteraza-4 reprezintă o clasă farmacologică actualmente în dezvoltare pentru astm sau/şi BPOC. Dintre aceştia, în faze de dezvoltare clinică mai avansată se află cilomilastul şi roflumilastul.

Datele privind impactul cilomilast asupra CV la pacienţii cu BPOC demonstrează ameliorări ale calităţii vieţii(SGRQ) fie pe termen lung fie pe termen scurt, dar semnificaţi acestora trebuie demonstrată prin alte studii (31).

Roflumilast comparativ cu placebo, nu a ameliorat semnificativ calitatea vieţii într-un studiu randomizat cu durată de şase luni efectuat la pacienţi cu BPOC moderat la sever, dar ameliorări comparativ cu baseline au fost detectate la toate grupele de tratament (32,33).

Corticosteroizii sistemici. O metaanaliză efectuată pe baza a 24 de studii efectuate la pacienţi cu BPOC moderată şi severă care au urmat tratament cu corticosteroizi *per os*, a demonstrat că aceştia au determinat o ameliorare a CV sub pragul de semnificaţie clinică (34).

Prednisolon-ul administrat pe durată de timp scurtă(30 mg/zi timp de 2 săptămâni) la pacienţi cu BPOC şi eozinofilie în spută a ameliorat CV(CRQ), comparative cu placebo, acest effect fiind invers corelat cu numărul de eozinofile din sputa (35).

Un alt studiu care a comparat eficienţa corticosteroizilor(methylprednisolone) *per os* şi cu administrare intravenoasă în tratamentul exacerbărilor BPOC a demonstrat că ambele forme de administrare ale methylprednisolone au ameliorat CV(CRQ) (36).

Corticosteroizii inhalatori. Corticosteroizii inhalatori nu au în BPOC aceeaşi eficienţă antiiflamatorie, ca şi în astmul bronşic, dar sunt totuşi utilizaţi ca tratament de fond în formele severe de BPOC. Studiul ISLODE a demonstrat că, pe termen lung, fluticasone propionate deşi nu a ameliorat semnificativ CV(SGRQ) comparativ cu placebo, a redus semnificativ rata de declin anual al acesteia (37). Pe termen scurt mometsaone furoate inhalat a ameliorat semnificativ CV(CRQ) la pacienţii cu BPOC şi eozinofilie sputară (38).

Tratamentul inhalator combinat beta2-agonist antiinflamator.Studiile ce au evaluat comparativ eficacitatea clinică a combinaţiei salmeterol+fluticasone la pacienţii cu BPOC moderat şi sever, au demonstrat că aceasta a ameliorat semnificativ clinic şi statistic CV(SGRQ, CRQ) comparativ cu placebo şi fluticasone (39,40).

De asemenea combinaţia formoterol+ budesonide administrat timp de un an a determinat la pacienţii cu BPOC o ameliorare semnificativă faţă de placebo (22,23).

Reabilitarea pulmonară per se şi datorită faptului că se aplică de obicei la pacienţi cu BPOC aflaţi în stadii mai avansate ale afecţiunii, oferă contextul cel mai reprezentativ de evaluare a CV.

Eficienţa reabilitării pulmonare a fost analizată cu ajutorul chestionarelor generice şi specifice. Chestionarele generice nu au dat rezultate concordante : astfel scorurile SF-36 au fost ameliorate de către reabilitarea pulmonară într-un studiu, pe când în alt studiu scorurile QWB nu au fost ameliorate (41).

Chestionarul CRQ este chestionarul specific cel mai frecvent utilizat în contextul reabilitării pulmonare : mai multe studii ce au evaluat efectul diferitelor strategii de reabilitare pulmonară au identificat ameliorări ale CV fie de scurtă fie de lungă durată (42,43,44).

Chirurgia reducţională pulmonară. Un studiu randomizat controlat a evaluat impactul comparativ al chirurgiei reducţionale pulmonare şi tratmentului medical (farmacologic şi de reabilitare pulmonară) asupra supravieţuirii pacienţilor cu emfizem pulmonar.

S-a demonstrat că chirurgia reductionala pulmonară a ameliorat atât calitatea vieţii cât şi supravieţuirea, deoarece la trei ani de la practicarea intervenţiei chirurgicale, numărul de ani de supravieţuire ajustaţi pe calitatea vieţii a fost semnificativ mai mare la pacienţii la care s-a practicat chirurgia reducţională pulmonară comparativ cu pacienţii care au urmat un tratament medical (45).

Tratamentul cu antibiotice. La pacienţii cu BPOC antibioticele sunt utilizate pentru tratamentul exacerbărilor. Evaluarea CV la pacienţii aflaţi în prim puseu de exacerbare are ca scop mai degrabă aprecierea impactului pe care simptomatologia severă o are asupra funcţionalităţii zilnice şi într-o mai mică măsură aprecierea impactului terapeutic al metodelor terapeutice de scurtă durată cum ar fi antibioticoterapia.

Un studiu randomizat dublu orb a evaluat pe o durată de 26 săptămâni CV (SGRQ) la pacienţii cu exacerbări ale bronşitei cronice care au urmat fie tratament cu gemifloxacina fie cu claritromicina. Acest studiu nu a depistat o diferenţă semnificative între scorurile totale SGRQ ale celor două grupuri de tratament la sfârşitul studiului, deşi grupul care a primit gemifloxacin a avut un scor SGRQ total mai redus (CV mai bună) (46).

Oxigenoterapia de lungă durată la domiciliu este singura metodă terapeutică ce poate prelungi supravieţuirea la pacienţii cu BPOC şi hipoxemie severă (1).

Efectul terapeutic al oxigenoterapiei de lungă durată asupra calităţii vieţii pacienţilor cu BPOC este incert mai ales prin insuficienţa datelor eficienţei pe termen lung şi a neconcordanţei datelor eficienţei pe termen scurt.

Astfel oxigenoterapia de lungă durată la domiciliu prin concentrator la pacienţii cu BPOC, nu a demonstrat nici o ameliorare semnificativă după 6 luni a CV (SGRQ) nici comparativ cu cea a subiecţilor martor, nici comparativ cu cea proprie, anterioară instituirii OLD. Cu toate acestea ameliorari ale CV semnificative clinic au fost detectate la analiza CV la 2 săptămâni şi la 3 luni (47).

Un studiu randomizat a demonstrat ca atât pe termen scurt cât şi pe termen lung OLD a ameliorat CV (evaluată cu CRQ) iar comparativ, aceasta s-a deteriorat la pacienţii din lotul martor (48).

Ventilaţia non-invazivă. Un studiu, randomizat, efectuat la pacienţi cu BPOC şi insuficienţă respiratorie hipercapnică a evaluat comparativ impactul asocierii VNI la oxigenoterapia de lungă durată la domiciliu asupra CV(SGRQ, MRF28). După doi ani, scorurile SGRQ au prezentat reduceri discrete în ambele grupuri de tratament în special prin reducerea simptomelor, în schimb scorurile MRF28 au demonstrat un efect terapeutic favorabil VNI (49).

IMPACTUL EXACERBĂRILOR BPOC ASUPRA CALITĂŢII VIEŢII

Calitatea vieţii este alterată la pacienţii cu BPOC nu numai în perioadele de stabilitate ci şi în cursul exacerbărilor, în acest context impactul simptomelor respiratorii agravate asupra funcţionalităţii zilnice fiind mult mai puternic.

Pe de altă parte cu cât numărul anual al exacerbărilor este mai mare cu atât CV este mai alterată : astfel într-un studiu care a evaluat CV(SGRQ) la pacienţii cu BPOC exacerbat s-a demonstrat că toate scorurile chestionarului de calitate a vieţii au fost semnificativ mai mari(CV mai alterată) la pacienţii cu mai mult de 2 exacerbări în anul anterior decât ale celor care au avut mai puţin de două exacerbări pe an (50).

Un alt studiu a evaluat durată de timp necesară ameliorării CV(SGRQ) după exacerbări infecţioase ale bronşitei cronice la pacienţi trataţi fie cu gemifloxacină, fie cu claritromicină. La sfârşitul studiului pacienţii care au urmat tratament antibiotic cu gemifloxacină au avut o CV mai bună decât cea a pacienţilor care au fost trataţi cu claritromicină, fără însă ca această diferenţă să fie semnificativă statistic şi clinic (46).

CONCLUZII

Evaluarea calităţii vieţii în BPOC este utilă în principal pentru aprecierea impactului terapeutic al diferitelor metode şi se realizează cu ajutorul chestionarelor generice şi/sau specifice. La ora actuală se indică utilizarea unei baterii de chestionare adică atât a celor generice cât şi a celor specifice.

Metodele farmacologice influenţează în mod diferit CV: astfel medicaţia bronhodilatatoare şi antibioticele pot ameliora CV, în timp ce corticosteroizii inhalatori de exemplu nu o ameliorează dar îi reduc viteza de deteriorare.

Dintre metodele non-farmacologice, reabilitarea pulmonară, chirurgia reducţională şi ventilaţia non-invazivă pot ameliora CV dar nu este clar dacă şi oxigenoterapia are acelaşi efect.

Exacerbările BPOC alterează CV, iar aceasta la rândul său este asociată cu un risc ulterior de spitalizare mai ridicat, dar şi cu o durată mai mare a vindecării clinice şi funcţionale pulmonare.

În programul GOLD de diagnostic, prevenţie şi tratament al BPOC ameliorarea calităţii vieţii reprezintă unul din obiectivele sale majore şi de aceea, dincolo de dezvoltarea clinică a diferitelor medicamente, evaluarea CV trebuie să reprezinte un element important de ghidare a practicii clinice la pacienţii cu BPOC.

BIBLIOGRAFIE

1. *** The GOLD Workshop Report (Updated 2007) : Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. www.goldcopd.com, 2007.
2. Carone M, Jones PW. Health status “quality of life”. In : Donner CF, Decramer M editors. *European Respiratory Monograph : Pulmonary Rehabilitation*. 2000, 22-36.
3. Curtis JR, Martin DP, Martin TR. Patient-assessed health outcomes in chronic lung disease : what are they, how do they help us, and where do we go from here ? *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 (4 Pt 1) : 1032-1039.
4. Antoniu S, Mihăescu T, Carone M, Donner CF. Health status in COPD : current data and future trends. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2003 ; 3 (1) : 57-65.
5. *** Health care cost, quality and outcomes. In : Berger M, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW editors. *ISPOR Book of Terms*. Lauwrenceville : International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2003, 131-132.
6. Chassany O, Sagnier P, Marquis P, Fullerton S, Aaronson N for the European Regulatory Issues on Quality of Life Assessment Group. Patient-reported outcomes : the example of health-related quality of life - A European guidance document for the improved integration of health-related quality of life assessment in the drug regulatory process. *Drug Information J* 2002 ; 36 : 209-238.
7. Ware J, Sherbourne, CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36).Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992 ; 30 : 473-483.
8. *** American Thoracic Society. Quality of Life Resource : Medical Outcomes Study SF-36. *http : / /www.atsqol.org/sections/instruments/ko/pages/sf36.html* accessed june 2006.
9. Bergner M BR, Carter WB et al. The sickness impact profile : development and final revision of

a health status measure. *Med Care* 1981 ; 19 : 787-805.
10. Rutten-van Molken M CF, Van Doorslaer E, Jansen C et al. Comparison of performance of four instruments in evaluating the effects of salmeterol on asthma quality of life. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 888-898.
11. Busschbach JJ, Horikx PE, van den Bosch JM, Brutel de la Riviere A, de Charro FT. Measuring the quality of life before and after bilateral lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994 ; 105 (3) : 911-917.
12. Harper R, Brazier JE, Waterhouse JC et al. Comparison of outcome measures for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in an outpatient setting. *Thorax* 1997 ; 52 (10) : 879-887.
13. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R, Kaplan RM, Sullivan SD, Wood DE. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2003 ; 348 (21) : 2092-2102.
14. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995 ; 122 (11) : 823-832.
15. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 (6) : 1321-1327.
16. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987 ; 42 (10) : 773-778.
17. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996 ; 348 (9035) : 1115-1119.
18. Van Der Molen T, Willemse BW, Schokker S, Ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003 ; 1 (1) : 13.
19. Kocks JW, Tuinenga MG, Uil SMet al. Health status measurement in COPD : the minimal clinically important difference of the Clinical COPD Questionnaire. *Respir Res* 2006 ; 7 (1) : 62.
20. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW, et al. Bronchodilators in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 135 (5) : 1069-1074.
21. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 (4) : 1283-1289.
22. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003 ; 21 (1) : 74-81.
23. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003 ; 22 (6) : 912-919.
24. Wadbo M, Lofdahl CG, Larsson K et al. Effects of formoterol and ipratropium bromide in COPD : a 3-month placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2002 ; 20 (5) : 1138-1146.
25. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 (5) : 778-784.
26. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005 ; 127 (3) : 809-817.
27. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002 ; 19 (2) : 209-216.
28. *** Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. The COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. *Chest* 1997 ; 112 (6) : 1514-1521.
29. Rutten-van Molken M, Roos B, Van Noord JA. An empirical comparison of the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and the Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) in a clinical trial setting. *Thorax* 1999 ; 54 (11) : 995-1003.
30. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001 ; 119 (6) : 1661-1670.

31. Lipworth BJ. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2005 ; 365 (9454) : 167-175.
32. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbroker D, Bethke TD. Roflumilast—an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease : a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366 (9485) : 563-571.
33. Antoniu SA. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2006 ; 7 (5) : 412-417.
34. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; (3) : CD005374.
35. Brightling CE, Monteiro W, Ward R et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease : a randomised controlled trial. *Lancet* 2000 ; 356 (9240) : 1480-1485.
36. Willaert W, Daenen M, Bomans P, Verleden G, Decramer M. What is the optimal treatment strategy for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations ? *Eur Respir J* 2002 ; 19 (5) : 928-935.
37. Spencer S, Calverley PM, Sherwood Burge P, Jones PW. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 (1) : 122-128.
38. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005 ; 60 (3) : 193-198.
39. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease : a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 (9356) : 449-456.
40. Mahler DA, Wire P, Horstman D et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 166 (8) : 1084-1091.
41. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation : a randomised controlled trial. *Lancet* 2000 ; 355 (9201) : 362-368.
42. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomized controlled trial of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients, stratified with the MRC dyspnoea scale. *Eur Respir J* 1998 ; 12 (2) : 363-369.
43. Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D, Avendano MA, Guyatt GH. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994 ; 344 (8934) : 1394-1397.
44. Wijkstra PJ, van der Mark TW, Kraan J, van Altena R, Koeter GH, Postma DS. Effects of home rehabilitation on physical performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1996 ; 9 (1) : 104-110.
45. Kaplan RM, Ries AL, Reilly J, Mohsenifar Z. Measurement of health-related quality of life in the national emphysema treatment trial. *Chest* 2004 ; 126 (3) : 781-789.
46. Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2003 ; 58 (7) : 589-593.
47. Okubadejo AA, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Does long-term oxygen therapy affect quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia ? *Eur Respir J* 1996 ; 9 (11) : 2335-2339.
48. Eaton T, Lewis C, Young P, Kennedy Y, Garrett JE, Kolbe J. Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life. *Respir Med* 2004 ; 98 (4) : 285-293.
49. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002 ; 20 (3) : 529-538.
50. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 (5 Pt 1) : 1418-1422.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

ROLUL INHIBITORILOR DE ENZIMĂ DE CONVERSIE ÎN MANAGEMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE LA HEMODIALIZAŢI

Andreea-Cristina Costea[1], D.O. Costea[2], Cristiana David[1], C.N. Grasa[2]
Spitalul "Sf. Ioan" Bucureşti
1. Clinica de Nefrologie
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Constanţa
2. Clinica Chirurgie II

CONVERSION ENZYME INHIBITORS ROLE IN HEMODYALISED PATIENTS ARTERIAL HYPERTENSION MANAGEMENT (Abstract): By establishing the renal supleetion procedure, the patients with cronic renal failure also have an acceleration of arterial hypertension. The management of this situation calls for the understanding of the generating mechanisms (hipervolemia by the reduction of natriuresis and hiperreninemia) and the adaptation of the therapeutical approach for every patient. It imposes an individualized dialization prescription taking into account the residual renal function and an antihypertension treatment, in which the role of the conversion enzyme inhibitors is intensely debated. **Key words**: ARTERIAL HYPERTENSION, CONVERSION ENZYME INHIBITORS, CRONIC RENAL FAILURE, HEMODYALISIS

În majoritatea cazurilor, hipertensiunea arterială (HTA) devine controlabilă terapeutic odată cu instituirea tratamentului de supleere renală, restul fiind candidate pentru binefrectomie. Legătura dintre apariţia hipertensiunii arteriale şi nefropatiile cronice a fost recunoscută încă din 1836 odată cu studiile efectuate de Richard Bright. Acestea au demonstrat apariţia creşterilor valorilor presionale odată cu evolutivitatea bolii renale. HTA severă, HTA esenţială sau de alte cauze non renale pot afecta morfofuncţional rinichii, anterior indemni, prin nefroangioscleroza pe care o induc (1,2).

HTA reprezintă un factor important de morbiditate şi mortalitate la pacienţii hemodializaţi, în special prin accelerarea evoluţiei aterosclerozei şi precipitarea complicaţiilor în special de ordin cardiovascular: insuficienţa cardiacă, accidente vasculare cerebrale, anevrismul disecant de aortă.

În majoritatea cazurilor, pacienţii hemodializaţi decedează în urma unui eveniment de origine cardiovasculară, asociind un istoric încărcat de evoluţie a hipertensiunii arteriale şi a sclerozei avansate. Studiile efectuate arată că între presiunea arterială medie şi rata de supravieţuire nu există o relaţie lineară; incidenţa hipertrofiei ventriculare stângi (important parametru de apreciere şi urmărire a evolutivităţii bolii) este net crescută la pacienţii hemodializaţi şi are o valoare prognostică semnificativă.

Deşi patogenia hipertrofiei ventriculare stângi (HVS) este multifactorilă (creşterea postsarcinii, dereglarea hormonală – renina şi parathormonul, anemia renală), s-a arătat că aceasta poate fi limitată în condiţiile unui tratament corect condus (asocierea hemodializei cu terapia medicamentoasă proprie) ce menţine valorile presionale arteriale în limitele acceptate (3). De asemenea este foarte important când se face controlul valorilor tensionale, pentru a defini profilul tensio-

TABELUL I
Cauzele HTA

1. Glomerulonefritele cronice
2. Lupus eritematos sistemic
3. Ateroscleroza sistemică cu nefroangioscleroză
4. Poliarterita nodoasă
5. Nefropatia diabetică
6. Boala polichistică
7. Amiloidoză

nal al pacientului dializat, şi aceasta s-a dovedit a fi la câteva ore postdializă, în contextul în care în timpul şedinţei de hemodializă au loc variaţii generate de solicitările hemodinamice, iar în predializă este luată în considerare încărcătura volemică.

Măsurătorile nocturne au arătat scăderi semnificative ale valorilor ca urmare a disfuncţiei autonome instalate în stadiile avansate ale insuficienţei renale cronice.

În hemodializă, s-au înregistrat cazuri care, deşi anterior instituirii tratamentului substitutiv nu prezentau hipertensiune, dezvoltă valori crescute. Acestea sunt secundare abaterilor de la regimul igieno-dietetic (regim hipersodat sau ingestie excesivă de lichide), fie din greşeli de tehnică ale dializei – hiperosmolaritate a dializantului, presiune transmembranară inadecvată, perfuzii intempestive în timpul dializei.

La pacienţii hemodializaţi s-au descris mai multe grupe patogenice ale HTA care se pot şi întrepătrunde în unele situatii (1) :

1. HTA prin tulburarea echilibrului sodiului şi a apei

HTA hipervolemică pare a fi cea mai frecventă cauză de hipertensiune în rândul acestor pacienţi şi aceasta datorată pierderii complete a funcţiei renale ; ea apare ca urmare a pozitivării balanţei sodiului şi a apei, cu expansiune secundară a volumului lichidian extracelular şi creşterea Na neschimbabil (tab. II).

Aşadar, ca urmare a creşterii aportului de apă şi Na, apare o creştere a volumului plasmatic total, a debitului cardiac şi a rezistenţei vasculare periferice datorate autoreglării locale. La aceşti pacienţi s-a arătat un nivel scăzut de renină şi angiotensină II, comparativ cu statusul volemic.

Tratamentul optim în aceste forme constă în :

- Restricţie sodată şi urmărirea strictă a aportului lichidian corelat cu diureza reziduală şi pierderile insensibile – aprox. 10ml/kgc/zi.
- Scăderea conţinutului în Na a dializantului (133-135 mEq/L).
- Dializă de 3 ori pe săptămână sau chiar zilnice, până la atingerea greutăţii ideale a bolnavului.

Aprecierea corectă a greutăţii ideale a unui bolnav şi adaptarea prescripţiei de hemodializă, poate permite corectarea şi intreţinerea în limitele acceptabile a valorilor presionale.

2. HTA dependentă de renină (HTA normovolemică)

Această formă de hipertensiune este o entitate aparte, destul de greu de diagnosticat independent de cea hipervolemică, deseori ele suprapunându-se ca şi mecanisme generatoare : renina plasmatică, angiotensina II, aldosteronul şi rezistenţa periferică sunt crescute, cu Na seric şi volum plasmatic normal sau scăzut.

Clinic, această formă de hipertensiune are un caracter malign, greu controlabilă, cu un răspuns deseori spectaculos după administrarea de inhibitori de enzimă de conversie. La pacienţii hemodializaţi, cu HTA rebelă în ciuda adaptării ultrafiltrării şi a prescripţiei de dializă în funcţie de greutatea ideală, s-a putut incrimina o hiperactivitate a reninei plasmatice, iar instituirea tratamentului cu inhibitor al enzimei de conversie a dus la o îmbunătăţire netă a statusului presiunii arteriale (5), bineînţeles s-au înregistrat şi cazuri care au necesitat îndepărtarea sursei de renină (binefrectomia), pentru a putea restabili echilibrul presional.

Studiile fiziopatologice au înregistrat

TABELUL II

Consecinţele excesului de sodiu (Na)

Creşterea volumului extracelular
Creşterea reactivităţii vasculare la hormonii presori
Creşterea rezistenţei vasculare periferice
Creşterea secreţiei de substanţe ouabain – like, ce reduc activitatea Na–K ATPazei
Creşterea activităţii adrenergice
Modificări structurale ale pereţilor vasculari

reacţii vasculare paradoxale la orice depăşire a homeostaziei volemice, s-a remarcat totodată absenţa unei corelaţii între nivelul de renină sau angiotensină II circulante şi sodiul plasmatic. De altfel, pierderea terapeutică de sare prin procedeul de dializă poate fi sursa creşterii ulterioare a activităţii celorlalte mecanisme vasopresoare renale şi generarea unei HTA greu controlabile.

Balanţa între debitul cardiac şi rezistenţa vasculară periferică determină tensiunea arterială. Majoritatea studiilor indică faptul că debitul cardiac este normal sau crescut în timp ce volumul extracelular este mărit la pacienţii cu insuficienţă renală cronică, rezistenţa vasculară sistemică este anormal crescută în raport cu debitul cardiac, relevând astfel o schimbare a controlului vascular catre mecanisme vasoconstrictoare. Astfel, pacienţii cu insuficienţă renală cronică (IRC) prezintă o creştere a tonusului adrenergic şi stimularea sistemului renină--angiotensină, a endotelinei şi a prostaglandinelor vasoactive. Un alt aspect prezent în anumite situaţii, ţine de reducerea vasodilataţiei prin scăderea producţiei de oxid nitric.

Legătura între presiunea de perfuzie arterială renală şi excreţia de sare, ceea ce defineşte natriureza de presiune, a fost elementul multor studii. În hipertensiunea arterială esenţială se impune o mai mare presiune de perfuzie renală pentru menţinerea balanţei sodiului, nu acelaşi lucru se evidenţiază şi la bolnavii cu afecţiuni renoparenchimatoase unde prin pierderea de “masă renală” se perturbă natriureza. Aceleaşi efecte se constată şi în cazul discriniilor cu efect pe excreţia de sare (rinichii stimulaţi de aldosteron), sau în cazul scăderii fluxului renal în stenoza de arteră renală (rinichii Goldblatt) (9).

Necesitatea imperioasă de a controla tensiunea arterială la pacienţii cu insuficienţă renală terminală şi hemodializaţi a impus studiul amănunţit a evoluţiei nivelului sodiului în concordanţă cu ultrafiltrarea. S-au cules totodată date ca : greutatea corporală, activitatea reninei plasmatice şi tensiunea arterială (înainte şi după administrarea de inhibitor de enzimă de conversie), pe parcursul a 11 zile de tratament, în care s-a efectuat o ultrafiltrare riguroasă, restricţie severă la sare şi profiluri de extracţie de Na în vederea obţinerii unei balanţe negative.

S-a observat creşterea activităţii reninei plasmatice concomitent cu extragerea de sodiu, iar valorile presiunii arteriale devin dependente de sistemul renină - angiotensină, aşa cum se constată după administrarea inhibitorului de enzimă de conversie (captopril). În concluzie, reducerea volumului extracelular şi a nivelului de sodiu este esenţial pentru realizarea unui control eficient al valorilor presiunii arteriale la pacienţii cu insuficienţă renală cronică (IRC).

Interacţiunea balanţei sodiului cu sistemul renină-angiotensină în hipertensiunea malignă este relevată printr-un studiu efectuat pe un lot de pacienţi cu disfuncţie renală şi hipertensiune accelerată. Reducerea valorilor presionale după administrarea de inhibitor de enzimă de conversie este brusc alterată după infuzia de soluţie salină, cu crearea unei balanţe pozitive a sodiului şi reducerea nivelului reninei circulante. Administrarea unui diuretic de ansă induce pierderi nete de sodiu, restimulează sinteza de renină şi restabileşte sensibilitatea la acţiunea inhibitorilor de enzimă de conversie (IEC). Aceste observaţii stabilesc relaţia de reciprocitate între statusul sodiului şi nivelul reninei circulante.

Ultimele studii efectuate pe pacienţi hemodializaţi cu vechime de peste 8 ani, au arătat că nu există nici o relaţie între renina plasmatică şi tensiunea diastolică, totodată aceleaşi studii au indicat faptul că HTA severă la hemodializaţi se datorează nu numai activităţii crescute a reninei plasmatice, a creşterii generării şi extracţiei periferice a angiotensinei II, dar şi suprapunerii excesului de apă şi sare (6,8). Aşadar, mecanismul reninic interferă cu tulburările balanţei hidro-electrolitice, însumându-se astfel efectele şi generând un sindrom de HTA complicată. Aceşti pacienţi asociază fenomene secundare, la distanţă, de tipul tulburărilor de vedere, hemoragii retiniene, tulburări de conştienţă, fenomene de angor pectoris ; de asemenea ei prezintă anorexie, greaţă, sete intensă.

Adaptarea terapiei prin asocierea unei ultrafiltrări adecvate şi instituirea unei medicaţii antihipertensive bazate pe inhibitor de enzimă de conversie cu timp de înjumătăţire lung, asociat sau nu cu alte clase de antihipertensive, reprezintă cheia managementului acestei forme de HTA.

Inhibitorii de enzimă de conversie acţionează direct prin interferenţă cu sistemul renină - angiotensină - aldosteron, ceea ce face ca, folosirea lor să devină atractivă în terapia pacienţilor hemodializaţi. Sunt o clasă de antihipertensive în general bine tolerate, cu incidenţă scazută a efectelor secundare de tipul sindromului somnolenţă-letargie sau alte efecte întâlnite la simpatolitice şi beta-blocante. La dializaţi, nivelul prekalicreinei este scăzut şi cel al enzimei de conversie crescut ; nivelul crescut al activităţii plasmatice al reninei poate fi corelat cu creşterea postsarcinii. Angiotensina II accelerează hipertrofia ventriculară stângă, de aceea utilizarea inhibitorilor de enzimă de conversie poate stopa şi chiar regresa HVS (7). IEC sunt utili şi în terapia insuficienţei cardiace congestive prin reducerea senzaţiei de sete care caracterizează hiperreninemia, fiind astfel limitată creşterea ponderală între dialize.

Utilizarea captoprilului, din grupa compuşilor sulfhidril, a fost asociat cu riscul apariţiei unor reacţii adverse de tipul :

- Rash cutanat
- Tuse
- Leucopenie cu neutropenie
- Accentuarea anemiei

Acest din urmă efect a devenit notabil ca urmare, a asocierii terapiei cu inhibitori de enzimă de conversie cu scăderea nivelului de eritropietină sau cu creşterea gradului de hemoliză ; explicaţia acestui fenomen pare a fi legată de interferenţa directă sau indirectă a angiotensinei II cu semnalul de transcripţie a eritropoietinei la nivel celular.

Inhibitorii de enzimă de conversie reduc presiunea arterială prin scăderea rezistenţei vasculare periferice prin inhibarea formării de angiotensină II, dar mai sunt şi alte mecanisme colaterale. De aceea, în majoritatea cazurilor este necesară asocierea de mai multe clase de antihipertensive (6).

În concluzie, managementul hipertensiunii arteriale la pacienţii hemodializaţi ţine în mod special de : boala cauzatoare de nefropatie cronică, substratul insuficienţei renale terminale, de prezenţa comorbidităţilor, de evoluţia hipertensiunii înainte de începutul tratamentului de supleere renală şi în timpul hemodializei.

Atitudinea cea mai corectă este de evaluare şi monitorizare continuă a pacientului, cu adaptarea terapiei prin combinarea cât mai perfectă între prescripţia de dializă şi medicaţia antihipertensivă, toate acestea pentru atingerea valorilor ţintă ale tensiunii arteriale.

BIBLIOGRAFIE

1. Ciocâlteu A. *Nefrologie*. Bucureşti : Ed. Infomedica, 1997.
2. Guyton AC, Manning RD, Norman RA. Current concepts and perspectives of renal volume regulation in relationship to hypertension. *J Hypertens* 1986 ; 4 : S49-S56.
3. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 2147-2154.
4. Locatelli F, Brommer J, London GM. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure, clinical approach and treatement. *Nephro Dial Transplant* 2001 ; 16 : 459-468.
5. Schomig M, Eisenhardt A, Ritz E. Controversy on optimal blood pressure on hemodialysis - normotensive pressure values are essential for survival. *Nephro Dial Transplant* 2001 ; 16 : 469-474.
6. *** Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor on cardiovascular events in high risk patiens. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 145-153.
7. Pstay BM, Smith NL, Siscovick DS. Health outcomes associated with antihypertensives therapies used as first line agents. *JAMA* 1997 ; 277 : 739-745.
8. Ursea N. *Rinichiul artificial şi alte mijloace de epuraţie extrarenală*. Bucureşti : Fundaţia Română a Rinichiului, 1997.
9. Schrier RW. *Manual of Nephrology*. 6th ed. Philadelphia : Lippincott Willams & Wilkins, 2005.

NOUTĂȚI

RADIOTERAPIA STEREOTAXICĂ ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI PULMONAR

Radioterapia stereotaxică (CyberKnife), tehnică utilizată de mai mulţi ani în tratamentul metastazelor cerebrale, a fost practicată de o echipă din Pittsburg în cazul a 21 de pacien ? i ce prezentau cancer pulmonar în stadiul I (cu leziuni periferice în 10 cazuri şi centrale în 11 cazuri), ce prezentau contraindicaţii operatorii absolute (risc cardiac, funcţie respiratorie deteriorată, alte afecţiuni grave asociate) sau care au refuzat intervenţia chirurgicală. A fost administrată o doză unică de 20 Gy a cărui efect biologic se estimează a fi echivalent cu o iradiere clasică de 60 Gy. Unul din doi pacienţi a prezentat pneumotorax la plasarea clipsurilor de reper (sub control TDM), necesitând drenaj. După 3 luni un pacient a decedat prin pneumopatie, în 3 cazuri tumora a progresat, în 5 cazuri tumora a fost stabilizată, iar 12 pacienţi au răspuns la tratament (7 complet şi 5 parţial). Durata medie de urmărire a fost de 24 de luni, perioadă în care 2 pacienţi au decedat, iar 9 au prezentat un progres al tumorii. Rezultatele raportate sunt superioare celor obţinute prin iradiere convenţională. Studii recente au demonstrat că este posibilă administrarea unei doze mai mari (până la un echivalent biologic de 100 Gy), cu rezultate bune după 2 ani, dar cu o morbiditate şi o mortalitate crescute mai ales pentru tumorile centrale. Reperajul electromagnetic ar putea fi utilizat pentru implantarea clipsurilor cu un risc mai mic de pneumotorax (Pennathur A et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of stage I non-small cell lung cancer in high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009 ; 137 : 597-604).

Al.D. Ciochină

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

MANAGEMENTUL NUTRIŢIONAL ÎN FIBROZA CHISTICĂ DE PANCREAS LA COPIL

Dana-Teodora Anton, D. Moraru
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Pediatrie

NUTRITIONAL MANAGEMENT OF CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN (Abstract): Children with cystic fibrosis (CF) are at risk for poor growth. A major goal in the management of CF patients is to maintain a good nutritional status as it improves long-term survival. A balanced diet, which includes adequate calories and the right vitamin and mineral supplements, is key to good nutrition and health. The authors present the improvements in management of nutrition that have occurred, particularly over the past 20 years. They also present the dietetic reccomandations for each group of age. **Key words**: NUTRITIONAL MANAGEMENT, CYSTIC FIBROSIS, CHILDREN

Fibroza chistică de pancreas (FC) – maladie deosebit de complexă din toate punctele de vedere (clinic, genetic, molecular), a fost iniţial considerată o boală nutriţională. Prin urmare, este important ca tratamentul nutriţional să facă parte din managementul general, în particular în relaţie cu starea plămânului.

Aproximativ 80% dintre copiii cu FC prezintă deficit ponderal în momentul diagnosticului. Statusul nutriţional al pacienţilor cu FC este compromis datorită:

- nevoilor energetice mai mari;
- infecţiilor frecvente;
- insuficienţei pancreatice;
- bolii pulmonare;
- diabetului legat de FC (1).

Malnutriţia afectează funcţia respiratorie prin diminuarea forţei muşchilor respiratori, prin alterarea capacităţii ventilatorii şi a funcţiei imune. Dar, şi problemele respiratorii (în special infecţiile) au efecte adverse asupra statusului nutriţional al pacienţilor cu FC avansată (1).

ISTORICUL MANAGEMENTULUI NUTRIŢIONAL ÎN FIBROZA CHISTICĂ DE PANCREAS

În anul 1930, Dorothy Andersen considera că modificările epiteliale observate în FC sunt asemănătoare cu cele din deficitul de vitamina A, iar peste câţiva ani s-a crezut că aceasta este implicată în patogeneza bolii (2).

În anii '40, FC a fost recunoscută ca o boală generalizată, dar încă se considera că este datorată deficitului de vitamina A. Dieta recomandată în acea perioadă conţinea cantităţi crescute de proteine (6-8 g/kgc/zi din care 1,5 g cazeină), glucide, vitamine, legume şi fructe şi cantităţi moderate de amidon. Se preciza că tratamentul dietetic trebuie început precoce: „eficienţa tratamentului depinde de gradul şi tipul infecţiilor respiratorii prezente în momentul începerii tratamentului dietetic" (2).

În anul 1950, Harry Shwachman a descris o metodă detaliată de management bazată pe diagnosticul precoce, tratamentul activ al infecţiilor respiratorii şi o bună nutriţie. În cadrul managementului nutriţional, recomanda o dietă liberală cu aport relativ crescut de proteine, aport redus de lipide şi vitamine hidrosolubile în doză dublă faţă de normal (2).

În anii '60, apar în Europa şi America de Nord clinici specializate în nutriţia bolnavilor cu FC şi se introduc iontoforeza cu pilocarpină şi biopsia jejunală. Sfaturile nutriţionale includeau :

- formule pentru sugari sărace în lipide şi bogate în proteine ;
- introducerea alimentelor solide, inclusiv carne, la vârsta de 2 luni ;
- folosirea Nutramigen-ului ;
- suplimente vitaminice : vitamina E (50 mg/zi la sugari şi 100 mg/zi la copii), vitamina K (5 mg de 2 ori/săptămână) (2).

Anii '70 s-au caracterizat prin creşterea interesului asupra severităţii problemelor nutriţionale din FC. În Anglia, s-a introdus dieta ALLAN care, pentru ameliorarea absorbţiei, recomanda un supliment nutriţional format din hidrolizat proteic din carne de vacă, polimeri de glucoză şi trigliceride cu lanţ mediu. În Canada, dr. Crozier a abandonat dieta tradiţională săracă în lipide şi a introdus în 1972 o dietă cu acizi graşi saturaţi. Totuşi, aportul lipidic crescut impunea administrarea zilnică a capsulelor de Cotazym. Numeroase studii au confirmat că mulţi copii cu FC aveau un aport caloric mai redus chiar şi comparativ cu aportul recomandat la copiii sănătoşi de aceeaşi vârstă.

În următoarea decadă s-au făcut progrese ştiinţifice care au culminat cu descoperirea genei FC în 1989. De asemenea, s-au efectuat măsurători cantitative şi calitative ale aportului nutriţional. Analiza aspectelor calitative a evidenţiat că pacienţii cu aport lipidic normal au un aport caloric mai mare, o creştere şi un status nutriţional mai bune comparativ cu pacienţii cu aport lipidic restrictiv. În aceeaşi perioadă, nutriţia enterală (sondă nazo-gastrică sau gastrostomie) a început să fie larg folosită în multe centre de FC. Acum se recomandă un aport energetic mai mare cu 25-80% decât la indivizii sănătoşi.

În anii '90, perfuziile cu *Intralipid* 10% 20 mg/kgc şi suplimentarea orală cu acid linoleic 10 g au condus la ameliorarea remarcabilă a bolii (2).

În secolul 21, pentru bolnavii cu FC se recomandă o dietă hipercalorică şi hiperproteică, cu conţinut crescut de lipide, cu glucide în cantitate normală şi cu suplimente de vitamine liposolubile (3,4).

Principalele recomandări dietetice sunt prezentate în tabelul I.

RECOMANDĂRI PE GRUPE DE VÂRSTĂ

a) NUTRIŢIA SUGARULUI CU FC

Nutriţia corectă este foarte importantă pentru sugarii cu FC. Studii efectuate pe sugari au demonstrat existenţa unor deficienţe semnificative în asigurarea recomandărilor dietetice zilnice în multe dintre familiile acestora (5) :

- numai 11% dintre sugarii studiaţi primeau 120% calorii din raţia zilnică recomandată (RZR) ;
- în plus, numai 34% din calorii erau asigurate de lipide comparativ cu procentul recomandat de 40 %.

O dietă echilibrată, cu aport caloric adecvat, cu suplimente de vitamine şi minerale reprezintă cheia unei bune nutriţii.

Scopul nutriţiei la această vârstă este creşterea sugarului în greutate şi continuarea acestei creşteri după dobândirea greutăţii normale.

Dieta hipercalorică este necesară chiar şi la sugarii care nu au probleme digestive asociate cu FC.

Pentru primul an de viaţă sunt recomandate alimentaţia naturală sau formulele de lapte praf. Formulele care conţin trigliceride cu lanţ mediu predigerate (*Pregestimil, Pepti Junior)* sunt benefice pentru sugarii cu rezecţie intestinală pentru ileus meconial sau pentru cei cu alergie la proteinele lap-

TABELUL I

Recomandări dietetice pentru bolnavii cu FC

ENERGIE	-120-130% din aportul zilnic recomandat
LIPIDE	-30-40% din aportul energetic - acidul linoleic : minimum 26% din acizii graşi totali
GLUCIDE	-50% din aportul energetic
PROTEINE	-15% din aportul energetic
VITAMINA A	-5000 – 10000 UI/zi
VITAMINA D	- sub 1 an: 400 UI/zi - peste 1 an: 800 UI/zi
VITAMINA E	- sub 1 an: 50 UI/zi - între 1-4 ani: 100 UI/zi - între 4-10 ani: 100 – 200 UI/zi - peste 10 ani: 200 – 400 UI/zi
VITAMINA K	- sub 1 an: 2,5 mg, 1-2 ori/săptămână - peste 1 an: 5 mg, 1-2 ori/săptămână
CALCIU	-1300 – 1500 mg/zi
SARE	-2 - 4 g/zi
ZINC	-15 mg/zi
SELENIU	-10 µg/kgc/zi (max.100 µg)
LICHIDE	- înainte, în timpul şi după exerciţiile fizice - în timpul exerciţiilor aerobice : 180 – 360 ml la fiecare 20 - 30 minute

telui de vacă asociată. Nu se recomandă administrarea de rutină a apei, sucurilor sau a altor lichide pentru că acestea sunt sărace în calorii şi nutrienţi.

American Academy of Pediatrics recomandă diversificarea alimentaţiei după vârsta de 4 – 6 luni, sub supravegherea unui dietetician.

Suplimentele cu vitamine sunt necesare pentru sugarii cu FC deoarece aceştia nu absorb bine vitaminele. Aceste suplimente ajută la prevenirea apariţiei nivelurilor scăzute de vitamine liposolubile (A, D, E şi K).

Enzimele sub formă de capsule dizolvate într-o cantitate mică de alimente acide (piure de fructe, suc de mere) şi administrate la începutul mesei sunt necesare la sugarii cu următoarele simptome:

- creştere ponderală nesatisfăcătoare în ciuda unui apetit bun;
- scaune cu mucus şi grăsimi;
- distensie abdominală;
- dureri abdominale sau prezenţa gazelor în stomac.

Deoarece sugarii cu FC pierd prin transpiraţie mai multă sare decât sugarii sănătoşi, este necesară adăugarea unei cantităţi mici de sare în alimente sau formulele de lapte praf, în special în anotimpul cald.

Pentru sugarii cu faliment al creşterii în ciuda optimizării aportului alimentar şi suplimentării cu enzime pancreatice, se pot recomanda suplimente energetice adiţionale (*Maxijul, Duocal*). De asemenea, alimentaţia pe tub naso-gastric reprezintă o cale excelentă pentru a-i ajuta să crească (6,7).

b) NUTRIŢIA COPILULUI MIC (1–3 ANI) CU FC

Particularităţile la această vârstă tind să limiteze varietatea alimentelor pe care le pot mânca. Introducerea unui nou aliment necesită timp şi multe încercări pentru a-l accepta. Copiii mici sunt foarte activi, iar mesele sunt mai scurte comparativ cu copilul mare. Prin urmare, majoritatea caloriilor este ingerată în primele 10–15 minute ale mesei.

Nevoile calorice pentru un copil mic (1–3 ani) cu FC sunt cu 30–50% mai mari decât pentru un copil sănătos: 1300-1900 calorii/zi comparativ cu 1000-1300 calorii/zi (8).

Ca şi la sugar, dieta echilibrată este vitală şi trebuie să conţină obligatoriu lapte, fructe, legume, cereale, proteine din carne de vacă, pui, peşte şi ouă.

Doza de enzime administrate depinde de greutate, de creşterea ponderală, de cantitatea de alimente ingerată, de simptomele intestinale. O cantitate prea mică de enzime poate determina apariţia scaunelor grăsoase şi încetinirea creşterii ponderale în ciuda aportului caloric adecvat. O cantitate prea mare poate cauza dureri abdominale şi obstrucţie intestinală. Capsulele cu enzime trebuie dizolvate, nu mestecate sau amestecate cu alimente care vor fi administrate mai târziu. Dacă copiii mici refuză enzimele, atunci se vor administra 1-2 mese fără enzime, iar ulterior se va încerca din nou administrarea lor.

Se vor prescrie şi multivitamine sub formă de sirop sau masticabile (9).

c) NUTRIŢIA PRESCOLARULUI

Preşcolarii cu FC se dezvoltă ca şi copiii sănătoşi de aceeaşi vârstă, dar au nevoi nutriţionale şi calorice mai mari, nevoi de enzime, vitamine şi sare.

La această vârstă, preşcolarul nu trebuie forţat să mănânce alimente noi, dar trebuie să i se dea un mic control asupra a ceea ce mănâncă. Ca şi la celelalte grupe de vârstă, dieta echilibrată este esenţială. Nevoile calorice zilnice sunt de 2000-2800 calorii.

Se recomandă administrarea produselor lactate la fiecare masă (lapte, iaurt, brânză, budinci, unt).

În cursul exerciţiului fizic trebuie să primească o cantitate suficientă de lichide.

Trebuie stabilit şi un orar al meselor deoarece unele mese le va primi acasă, iar altele la grădiniţă sau şcoală.

Unii copii cu vârsta între 4-7 ani încă mai necesită desfacerea capsulelor cu enzime şi dizolvarea lor, dar acestea nu trebuie dizolvate cu mult timp înainte de masă (10).

d) NUTRIŢIA ADOLESCENTULUI CU FC

Adolescenţa este o perioadă dificilă, în special pentru adolescenţii cu FC. Ei cresc fizic, emoţional, intelectual şi social în acelaşi timp.

La această vârstă trebuie întocmit un plan nutriţional care să includă o dietă repartizată în 3 mese principale şi 3 gustări, hipercalorică şi bogată în proteine şi lipide.

Necesarul caloric trebuie să fie cu 30--50% mai mare decât al adolescenţilor sănătoşi, în medie 3000-5000 calorii/zi.

Grăsimile din alimente reprezintă cea mai bună sursă de calorii.

Proteinele trebuie să asigure 15-20% din caloriile totale, adică 600-1000 calorii/zi. Principalele surse de proteine sunt carnea, peştele, soia, ouăle, nucile, laptele şi produsele lactate.

Fructele şi legumele trebuie să asigure aportul optim de vitamine şi minerale care ajută plămânul să lupte cu inflamaţia şi sistemul imun cu infecţiile. Cerealele în special orezul, ovăzul, grâul şi orzul conţin o cantitate mare de carbohidraţi, fibre şi calorii.

Necesarul de fier este mai mare la pubertate când musculatura şu volumul sanguin cresc. Carnea, peştele, fructele de mare, spanacul, strugurii, fasolea şi ovăzul au un conţinut crescut în fier.

Necesarul zilnic de calciu în această perioadă de creştere şi a oaselor este de 1300 mg.

Zincul ajută funcţia imună, creşterea şi vindecarea rănilor. Cantităţi crescute de zinc conţin peştele, carnea, nucile, fasolea, fructele de mare şi seminţele.

Suplimentele vitaminice (A, D, E, K) trebuie administrate odată cu enzimele şi alimentele.

În cursul efortului fizic, adolescenţii pierd sare prin transpiraţie şi, deci, trebuie să consume cantităţi suficiente de lichide (apă, sucuri de fructe, băuturi pentru sportivi) şi alimente sărate. În timpul exerciţiilor aerobice trebuie să bea câte 180–360 ml la fiecare 20–30 minute. Unele alimente şi băuturi nu necesită suplimente enzimatice deoarece conţin numai carbohidraţi simpli: fructe, sucuri, ceai, îngheţată (12).

RECOMANDĂRI ÎN FUNCŢIE DE GREUTATEA IDEALĂ (DUPĂ *GRUPUL DE CONSENS NORD - AMERICAN*)

- dacă greutatea bolnavului este 90% din greutatea ideală se recomandă :
  - intensificarea educaţiei nutriţionale;
  - bilanţuri calorice repetate;
  - creşterea densităţii calorice a alimentelor;
  - ajutor psihologic.
- dacă greutatea bolnavului este între 85-90% din greutatea ideală se recomandă:
  - măsurile uzuale anterior menţionate;
  - prescriere de suplimente nutriţionale orale.
- dacă greutatea bolnavului este între 75--80% din greutatea ideală se recomandă:
  - intensificarea terapiei prin utilizarea nutriţiei enterale nocturne cu debit constant (sondă nazo-gastrică, gastrostomie).
- dacă greutatea bolnavului este sub 75% din greutatea ideală se recomandă:
  - nutriţie enterală cu debit constant;
  - nutriţie parenterală exclusivă.

CONCLUZII

1. Nutriţia joacă un rol important în dezvoltarea sistemului imun al pacienţilor cu FC.
2. O dietă echilibrată, bogată caloric, împreună cu suplimentele enzimatice asigură o bună nutriţie care-i ajută pe copiii cu FC.
3. Educaţia nutriţională conduce la ameliorarea complianţei la terapia enzimatică, folosirea suplimentelor nutriţionale şi ameliorarea statusului nutriţional.
4. Sunt necesare intervenţii dietetice în special în familiile sugarilor şi copiilor cu FC, aceştia având risc crescut de malnutriţie şi de declin al funcţiei pulmonare datorită unui status nutriţional necorespunzător.

BIBLIOGRAFIE

1. Erskine JM, Lingard C, Sontag M. Update on enteral nutrition support for cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract* 2007; 22 (2): 223-232.
2. Littlewood J. The historical development of nutritional and dietetic management of cystic fibrosis. http :// www. cysticfibrosismedicine.com.
3. Popa I, Pop L, Popa Z. *Fibroza chistică* (Mucoviscidoza). Bucureşti: Ed. Viaţa Medicală Românească, 1998, 145-147.
4. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2002; 1: 51-75.
5. Powers SW, Patton SR, Byars KC et al. Caloric intake and eating behavior in infants and toddlers with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2002; 109 (5): 75-85.
6. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (3): 246-259.
7. Koletzko S, Reinhardt D. Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. *Early Hum Dev* 2001; 65 Suppl: S 53-61.
8. Powers SW, Patton SR. A comparison of nutrient intake between infants and toddlers with and without cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc* 2003; 103 (12): 1620-1625.
9. *** *Nutrition for Your Toddler With Cystic Fibrosis (One to Three Years)* – www.cff.org.
10. *** *Nutrition for Your Child With Cystic Fibrosis (Four to Seven Xears)* – www.cff.org.
11. Powers SW, Jones JS, Ferguson KS, Piazza–Waggoner C, Daines C, Acton JD. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2005; 116 (6): 1442-1450.
12. *** *Nutrition for Teens With Cystic Fibrosis* – www.cff.org.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

VALIDAREA CLINICĂ A NOI BIOMARKERI SEROLOGICI ÎN DETECŢIA PRECOCE A HEPATOCARCINOMULUI CELULAR LA PACIENŢII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Irina Teofănescu, Elena Gologan, Gabriela Ştefănescu, Gh. Bălan
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

SURVEILLANCE OF CIRRHOSIS FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA – CLINICAL VALIDATION OF NEW SEROLOGICAL BIOMARKERS FOR IMPROVED HEPATOCELLULAR CARCINOMA DIAGNOSIS (Abstract): Alpha-Fetoprotein (AFP) is a serological marker currently available for the detection of hepatocellular carcinoma (CHC). Its poor sensitivity renders it unsatisfactory for this purpose and suggests the need for additional biomarkers. Squamous cell carcinoma associated antigen (SCCA) is physiologically present in the skin and was recently detected in patients with CHC. Additionally, circulating immunoglobulin M complexes associated with SCCA (CICSCC) and AFP (CICAFP) have been identified in the blood of these patients. **Material and methods**: The accuracy of the new biomarkers in detecting CHC was evaluated in 72 patients using an ELISA test. Sensitivity and specificity were determined for each marker alone and all markers combined for their ability to detect CHC and discriminate between CHC and hepatic cirrhosis (CH). **Results**: The median AFP was 402.000 ng/mL (IQR 23.267-1210.000) in CHC and 4.950 ng/mL (IQR 3.213--11.678) in CH patients ($p < 0.0001$). The median CICAFP was 68.276 AU/mL (IQR 14.913-150.000) in CHC and 16.910 (IQR 9.439-40.846) AU/mL in CH patients ($p=0.0171$). The median SCCA was 0.587 IU/mL (IQR 0.354-1.349) in HCC and 0.427 IU/mL (IQR 0.178-0.531) in CH patients ($p=0.0191$). The median CICSCC was 18,753 AU/mL at HCC (IQR 14.820-40.813) and 14.433 AU/mL (IQR 13.077-17.643) in HC patients ($p=0.0153$). The AFP efficacy, as measured by the area under the curve (AUC), was 0.878 (95% CI= 0.780-0.943). For a cut-off value (diagnostic threshold) of 18.44 ng/mL, the sensitivity and specificity were 80% and 92.6%, respectively, and the positive predictive value (PPV) and a negative predictive value (NPV) were 94.7 and 73.5, respectively. For SCCA, AUC was 0.666 (95% CI 0.545-0.773) and the cut-off value was 0.533 IU/mL. The sensitivity and specificity were 55.6% 77.8%, respectively, and the PPV and NPV were 80.6 and 51.2, respectively. For AFP-CIC, AUC was 0.705 (95% CI 0.559-0.825) and the cut-off value was 73.51 AU/mL. Sensitivity and specificity were 50% and 88.9%, respectively, and PPV and NPV were 88.9 and 50, respectively. For SCC-CIC, AUC was 0708 (95% CI 0.563-0.828) and the cut-off value was 17.643 AU/mL. Sensitivity and specificity were 59.4% and 77.8%, respectively, and PPV and NPV were 82.6 and 51.9, respectively. **Conclusion**: This study suggests that using a combination of AFP, SCCA, CICSCC, and CICAFP in clinical practice may provide a new test which could increase accuracy ofCHC noninvasive diagnosis. **Key words**: SURVEILLANCE, BIOMARKERS, AFP, SCCA, CICSCC, CICAFP, EARLY DIAGNOSIS, HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Carcinomul hepatocelular este unul dintre cele mai comune tipuri de cancer din lume, cu toate că există diferenţe mari în funcţie de distribuţia geografică. Cel mai important factor de risc îl reprezintă afectarea hepatică cronică. Datorită creşterii depistării infecţiei cronice cu virus hepatitic C se aşteaptă o creştere a incidenţei carcinomului hepatocelular (CHC) pe glob (1). Manifestarea clinică a CHC de cele mai multe ori se suprapune cu cea a cirozei (CH), prin urmare, acesta este de obicei diagnosticat la asimptomatici datorită unei examinări ecografice de rutină sau din cauza unei agravari bruşte a cirozei subiacente.

Datorită supravegherii pacienţilor cu risc crescut de dezvoltare a carcinomului hepatocelular un număr din ce în ce mai mare de tumori sunt acum diagnosticate într-un stadiu precoce, asimptomatic. Leziunile detectate prin supraveghere necesită o abordare diagnostică adecvată. De fapt confirmarea diagnostică ca hepatocarcinoame a micronodulilor detectaţi prin ecografie este dificilă deoarece modificările patologice inerente în ciroză, cum ar fi nodulii displazici, pot simula o mică tumoră. Opţiunea terapeutică este de asemenea dificilă datorită complexităţii bolii şi numărului mare de terapii cu potenţial util si necesită evaluare multidisciplinară atentă a stadiului tumorii, funcţiei hepatice şi statusului fizic (2).

Având o condiţie premalignă bine cunoscută (ciroza hepatică), hepatocarcinomul celular reprezintă o patologie la al cărui diagnostic precoce se pretează cu succes utilizarea biomarkerilor. Prognosticul hepatocarcinomului avansat este sever, în timp ce doar leziunile mici pretabile la tratament curativ sunt singurele asociate cu o durată de supravieţuire mai lungă. Este lesne de înţeles că diagnosticul precoce este singurul care oferă o şansă acestor bolnavi. Din aceste raţiuni s-a hotărât prin consens, ca pacienţii cu ciroză hepatică să fie înrolaţi în programe de supraveghere, care constă în examinare ultrasonografică şi măsurarea alpha fetoproteinei (AFP) la fiecare şase luni (3). Până acum AFP, unicul marker serologic care este curent utilizat în diagnostic, a eşuat în a fi un marker de încredere în principal din cauză că prezintă sensibilitate slabă (39 – 65%) şi o specificitate între 76 – 97%. Această mare variabilitate rezultă din valorile diferite considerate ca limită diagnostică folosite de diverse studii dar şi din cauză că cele mai multe rezultate au fost obţinute din studii retrospective. AFP pare a avea utilitate diagnostică la valori mai mari de 400 UI / mL dar procentul de pacienţi cu asemenea niveluri crescute este foarte mic ; aceasta este cea mai importantă limitare a acestui marker (4).

Căutarea unor noi markeri pentru diagnosticul hepatocarcinomului celular a devenit o importantă preocupare pentru clinicieni, fapt dovedit de numeroasele articole pe această temă publicate în ultimii 15 ani. Antigenul carcinomului cu celule scuamoase este un membru al unei familii de molecule de inhibitori ai proteazelor serice cu greutate mare (serpine). Detecţia SCCA în ţesuturile hepatocarcinomului celular este destul de surprinzătoare deoarece nu sunt prezente celule epiteliale scuamoase în ficat deşi se găsesc în alte tumori epiteliale ale unor organe cu care ficatul are o origine embriogenică comună. O ipoteză fascinantă, care mai trebuie demonstrată, este aceea că SCCA ar reprezenta o amprentă biologică a dediferenţierii care are loc în geneza hepatocarcinomului celular, cum este şi producţia de AFP (5). Mai mult SCCA a fost detectată la niveluri înalte în serul pacienţilor cu hepatocarcinom celular comparativ cu cei cu ciroză hepatică, deşi nu s-a găsit o corelaţie clară între nivelurile tisulare şi serologice, probabil pentru că SCCA este prezentă la nivelul citosolului, nefiind asociată cu organitele membranare. Astfel, SCCA circulant este un rezultat al citolizei mai degrabă decât al unui proces de secreţie. Există studii în care SCCA a fost folosit în diagnosticul hepatocarcinomului celular şi a arătat o sensibilitate de 84,2% şi o specificitate de 48,9%. Din acest motiv SCCA

TABELUL I

Spectru etiologic al loturilor

		CHC	**LC**	**Total**
		45	27	72
Sex	M	34	14	48
	F	11	13	24
Vârsta	Media	65.42 11.58	59.00 11.15	
Etiologie	HCV	9	2	11
	Alcool + HCV	11	5	16
	HBV	5	4	9
	Alcool +HBV	6	2	8
	HCV + HBV	1	0	1
	Alcool	11	14	15
	Alcool+ HCV + HBV	2	0	2

pare a fi partenerul perfect pentru AFP, care are sensibilitate redusă dar înaltă specificitate (6).

Am efectuat un studiu prospectiv în care am înrolat 72 de pacienţi internaţi în Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie din Iaşi în anii 2008-2009.

Scopul studiului a constat în validarea acurateţii diagnostice pentru hepatocarcinom celular, a noi biomarkeri (antigen asociat hepatocarcinomului celular-SCCA, complexe imune circulante cu anticorpi IgM anti SCCA--CICSCCA, complexe imune circulante cu anticorpi IgM anti AFP-CICAFP) într-un lot mai mare de pacienţi. De asemenea, s-au comparat aceşti markeri cu cel deja consacrat alpha-fetoproteina -AFP şi s-a analizat puterea diagnostică a acestor markeri combinaţi (7).

MATERIAL ŞI METODĂ

În 2008-2009, 72 de pacienţi internaţi în IGH Iaşi au fost întroduşi în studiu. 45 de pacienţi au fost înrolaţi în lotul cu hepatocarcinom. Au fost aleşi numai pacienţi cu hepatocarcinom dezvoltat pe ciroză. Criteriile de includere au fost: vârsta peste 18 ani, prezenţa hepatocarcinomului şi/sau cirozei iar criteriile de excludere au fost prezenţa unui alt cancer concomitent ori aplicarea vreunei terapii specifice. Diagnosticul de hepatocarcinom a fost stabilit în baza ghidului AASLD din 2005 care pentru noduli de peste 20 mm admite o singură explorare imagistică performantă (CT) care să demonstreze vascularizaţie de tip tumoral (hipercaptare în timp arterial şi wash-out venos). Serul a fost obţinut la prima internare în absenţa oricărui tratament specific (8). Restul de 27 de pacienţi au fost înrolaţi în lotul cu ciroză hepatică. Diagnosticul de ciroză a fost pus în baza datelor clinice şi paraclinice dovedind existenţa hipertensiunii portale ecografic şi endoscopic. La momentul internării a fost obţinut consimţământul informat al pacientului pentru utilizarea datelor clinice şi paraclinice în acest studiu.

Caracteristicile clinice ale pacienţilor cu CHC sunt prezentate în tabelul I.

Serurile au fost stocate la -20 grade Celsius. Pentru a evita greşelile tehnice şi a asigura reproductibiliatea măsurătorilor fiecare probă s-a analizat de 2 ori. AFP a fost cuantificat din ser prin electrochemiluminescenţă şi SCCA, CICSCC, CICAFP au fost măsurate din ser utilizând kit-uri ELISA pentru diagnostic produse de (Xeptagen Naples, Italia), respectând instrucţiunile producătorului.

Datele cantitative au fost exprimate ca şi mediană şi deviaţie standard şi mediană şi intervalul interquartila dacă acestea nu sunt Gaussian distribuite. Comparaţiile între grupuri independente au fost făcute cu tes-

TABELUL II

Mediana şi intervalul interquartilă (în paranteze) a celor patru biomarkeri

	lot						
	CH			CHC			p
	N	Median	25 - 75 P	N	Median	25 - 75 P	
AFP	27	4,950	3,213 – 11,678	45	402,000	23,267 – 1210,000	< 0,0001
SCCA	27	0,427	0,178 – 0,531	45	0,587	0,354 – 1,349	0,0191
CICAFP	18	16,910	9,439 – 40,846	32	68,276	14,913 – 150,000	0,0171
CICSCC	18	14,433	13,077 – 17,643	32	18,753	14,820 – 40,813	0,0153

TABELUL III

Coeficientul de corelaţie Spearman între markeri şi între markeri şi mărime

		AFP	SCCA	CICAFP	CICSCC
AFP	Coeficientul de corelaţie Valoare P număr		**0,228** 0,3468 18	**0,368** 0,1288 18	**0,158** 0,4209 27
SCCA	Coeficientul de corelaţie Valoare P număr	-0,144 0,3383 45		**0,919** 0,0001514 18	**0,432** 0,07466 18
CICAFP	Coeficientul de corelaţie Valoare P număr	-0,0597 0,7396 32	-0,264 0,1415 32		**0,526** 0,03024 18
CICSCC	Coeficientul de corelaţie Valoare P număr	-0,140 0,4356 32	-0,0968 0,5900 32	0,855 0,000001923 32	
MĂRIME	Coeficientul de corelaţie Valoare P număr	0,0245 0,8710 45	-0,199 0,1873 45	-0,129 0,4734 32	-0,225 0,2107 32

Coeficientul de corelaţie Spierman: CHC stânga jos şi ciroza dreapta sus

tul t-student şi Wilcoxon.

Corelaţiile dintre cei patru biomarkeri au fost evaluate de coeficientul Spearman.

Precizia de diagnostic pentru fiecare marker a fost investigat prin intermediul ariei de sub curba ROC (AUC). S-au determinat şi intervalele de încredere (95%), cut-off-urile de diagnostic şi sensibilitatea specificitatea aferente.

Analiza statistică a fost efectuat cu SAS V8.2 software-ul pentru PC, şi MedCalc versiunea 7.4.3.0 (9).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

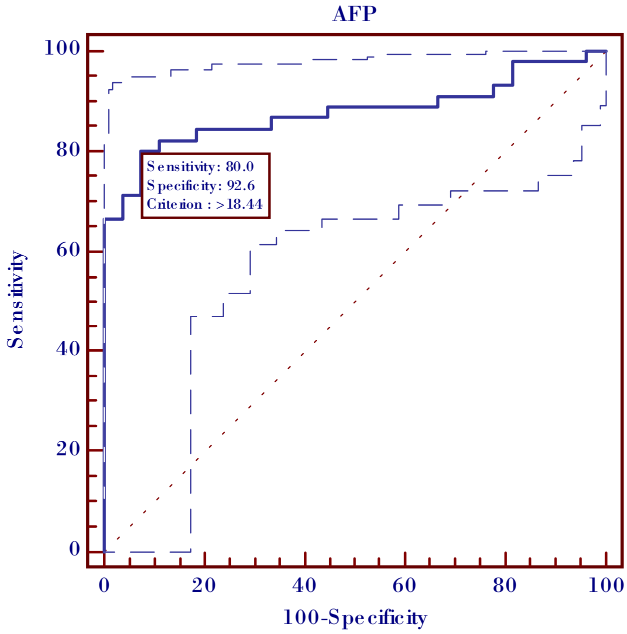
Valoarea mediană a AFP a fost 402,000 ng/mL (IQR 23,267-1210,000) în CHC şi 4,950 ng/mL (IQR 3,213-11,678) la pacienţii cirotici (p<0.0001).

Valorile CICAFP mediană a fost 68,276 UA/mL (IQR 14,913-150,000), în CHC şi 16,910 (IQR 9,439-40,846) UA/mL, la pacienţii cirotici (p=0.0171).

Valorile SCCA mediană a fost de 0,587 UI/mL (IQR 0,354-1,349) la CHC şi de 0,427 UI/mL (IQR 0,178-0,531) la pacienţii cirotici, (p 0.0191).

Valoarea mediană CICSCC a fost 18,753 UA/mL la CHC (IQR 14,820-40,813) şi 14,433 UA/mL (IQR 13,077-17,643) la cirotici (p= 0.0153).

În cazul în care variabilitatea valorilor fiecărui marker în cadrul CHC şi a grupului de cirotici determină o suprapunere a valorilor superioare la ciroze şi a valorilor mai mici la pacienţii cu CHC, prin aplicarea testului Mann-Whitney a rezultat că mediana fiecărui marker



Valoarea	Sensiblitate	Specificitate	+LR	-LR	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>18,44 *	80,00	92,59	10,80	0,22	94,7	82,2 – 99,2	73,5	55,6 – 87,1

Fig. 1. Aria de sub curba ROC pentru AFP

este în mod semnificativ mai mică în grupul cu ciroze faţă de grupul cu CHC (tab. II).

Valoarea AFP nu a fost în mod semnificativ corelată cu CICAFP, SCCA şi CICSCC fie în lotul CHC sau în cel cu ciroză hepatică-CH (tab. III). Valoarea SCCA nu a fost semnificativ corelată cu SCCA şi CICSCC fie în lotul CHC fie în cel cu CH. În schimb valoarea SCCA a fost corelată cu CICAFP în lotul cu CH. Valoarea CICSCC a fost corelată cu CICAFP în CHC dar nu şi în lotul cu CH.

Valorile SCCA, CICAFP şi CICSCC nu au fost în mod semnificativ corelate cu mărimea tumorii, în schimb AFP, s-a corelat cu mărimea.

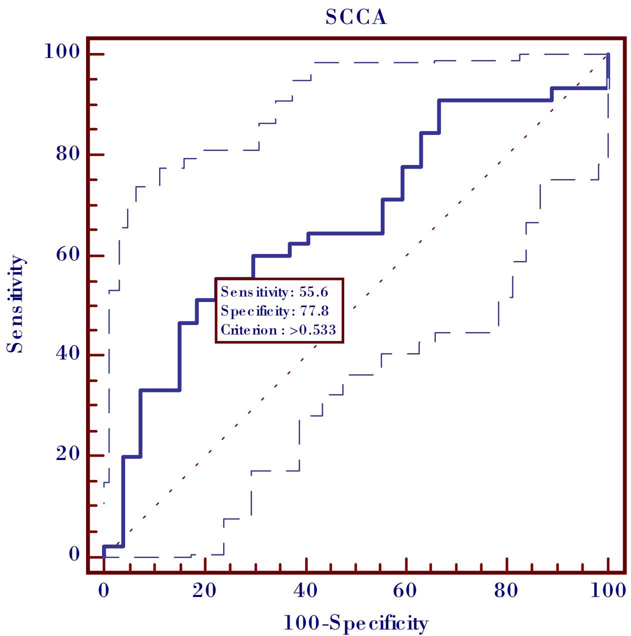
Curba ROC a fost efectuată pentru fiecare marker pentru a determina precizia sa de diagnostic şi o valoare de prag pentru diagnosticul CHC.

Eficacitatea AFP, măsurată pe aria de sub curba ROC (AUC), a fost 0,878 (CI 95% 0,780-0,943), iar valoarea cut-off a fost 18,44 ng / mL, pentru care sensibilitatea şi 80% iar specificitatea 92,6% (fig. 1) cu o putere predictivă pozitivă de 94,7 şi o putere predictivă negativă de 73,5.

Aria de sub curba ROC pentru SCCA (AUC) a fost de 0,666 (CI 95% 0,545-0,773), iar valoarea cut-off a fost de 0,533 UI/mL, care arată sensibilitate 55,6% şi specificitate 77,8% (fig. 2) putere predictivă pozitivă de 80,6 şi o putere predictivă negativă de 51,2.

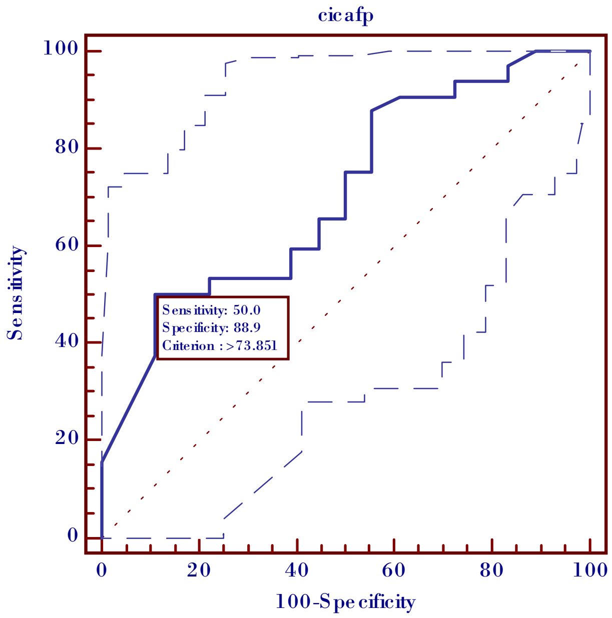
Valoarea ariei de sub curba ROC (AUC) pentru CICAFP a fost de 0,705 (CI 95% 0.559-0.825), iar pragul de diagnosticare 73,51 AU/mL, pentru care sensibilitatea a fost 50% şi specificitatea 88,9% (fig. 3) putere predictivă pozitivă de 88,9 şi o putere predictivă negativă de 50.

Valoarea ariei de sub curba ROC (AUC) pentru CICSCC a fost de 0,708 (CI 95% 0,563-0,828), iar pragul de diagnosticare



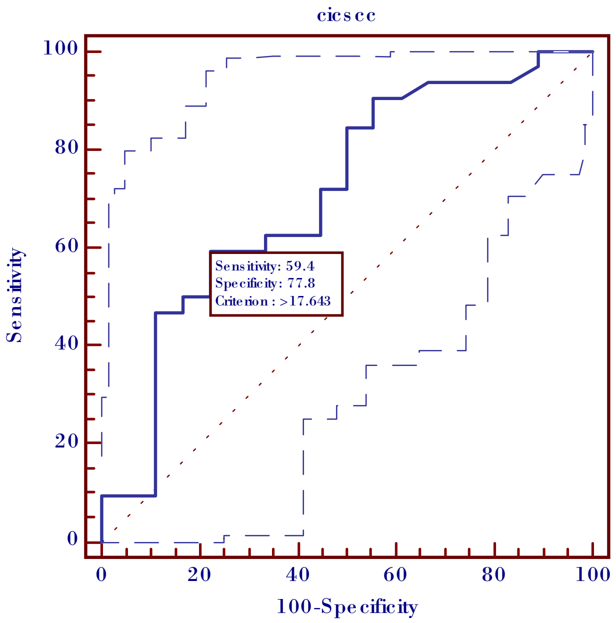
Valoarea	Sensiblitate	Specificitate	+LR	-LR	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>0,533 *	55,56	77,78	2,50	0,57	80,6	62,5-92,5	51,2	35,1-67,1

Fig. 2. Aria de sub curba ROC pentru SCCA



Valoarea	Sensiblitate	Specificitate	+LR	-LR	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>73.851 *	50.00	88.89	4.50	0.56	88.9	65.2 - 98.3	50.0	31.9 - 68.1

Fig. 3. Aria de sub curba ROC pentru CICAFP



Valoarea	Sensiblitate	Specificitate	+LR	-LR	+PV	95% CI	-PV	95% CI
>17,643 *	59,38	77,78	2,67	0,52	82,6	61,2 – 94,9	51,9	32,0 – 71,3

Fig. 4. Aria de sub curba ROC pentru CICAF

17,643 AU/mL, pentru care sensibilitatea a fost 59,4% şi specificitatea 77,8% (fig. 4) putere predictivă pozitivă de 82,6 şi o putere predictivă negativă de 51,9.

Aceste rezultate ne-au determinat să studiem valoarea combinată a SCCA, CICSCC şi CICAFP la pacienţi eşalonaţi în trei loturi în funcţie de nivelurile de AFP, astfel un sublot cu AFP în limite de până la valoarea cut-off de 18.44 ng/mL, un sublot cu AFP la niveluri crescute între 18.44 şi 200 ng/mL, şi un sublot cu AFP la valori de diagnostic pentru CHC mai mari de 200 ng/mL.

În grupul cu AFP sub nivelul CHC de diagnostic (mai mic de 18,44 ng/mL), am înrolat 35 de pacienţi, pentru cazul în care cel puţin un biomarker nou a fost peste pragul indicat anterior, am găsit 9 pacienţi cu CHC din 35. Acesta înseamnă că am avut o rată de recuperare de 25,7% (9/35), cu o valoare predictivă pozitivă de 50% (9 adevăraţi pozitivi din cei 18 pozitivi) atunci când am folosit markeri combinaţi. Nici un pacient cu CHC nu a rămas nedescoperit în acest lot dar au fost testaţi eronat 25.7% (9 falşi pozitivi/ 35) din pacienţi. Puterea predictivă negativă a celor 3 markeri combinaţi a fost de 100% la acest sublot (15 pacienţi adevăraţi negativi din 15 negativi).

În lotul cu AFP 18,44-200 ng/mL câştigul în confirmarea CHC a fost de 66% (8/12). De fapt, 8 pacienţi au fost pozitivi, la cel puţin un marker în afară de AFP şi 88% (8 din 9 chiar aveau cancer), este valoarea predictivă pozitivă. În acest sublot 16% (2/12) din pacienţii cu CHC nu au fost confirmaţi de nici un marker.

În lotul cu AFP>200 ng/mL, 7 pacienţi ar fi fost nediagnosticaţi dacă nu se făceau decât markerii noi (7/26) rata de eşec fiind 26%.

CONCLUZII

Prognosticul şi durata de supravieţuire a pacienţilor cu CHC sunt în mare măsură afectate de stadiul bolii la momentul diagnosticului. Prin urmare, disponibilitatea unor markeri tumorali de încredere ar fi foarte utilă şi ar îmbunătăţi mult precizia de diagnostic precoce, în prezent, limitată.

Se ştie că AFP, singurul marker serologic disponibil în prezent în practica clinică, nu este un marker suficient de fiabil pentru a identifica pacienţii cu CHC, în principal din cauza sensibilităţii sale scăzute.

În acest studiu am evaluat trei noi biomarkeri (care se ştie că sunt crescuţi în CHC din cîteva studii anterioare publicate în literatură) singuri şi în combinaţie, într-un lot cu număr mare de pacienţi, ca un mijloc de îmbunătăţire a procentului de diagnostic corect la pacienţii cu CHC.

În acord cu rapoarte din literatura de specialitate şi în acest studiu AFP la niveluri de peste 200 UI/mL a sugerat cu tărie CHC (10).

În studiul nostru, doar AFP a fost corelat cu mărimea tumorii, în timp ce SCCA, CICAFP şi CICSCCA nu au fost corelate.

Valoarea mediană pentru fiecare biomarker a fost mai mare în lotul cu CHC faţă de lotul cu CH. Diferenţa semnificativă observată pentru fiecare marker între pacienţii cu cancer şi pacienţii cirotici sugerează utilizarea lor ca potenţiale instrumente de diagnosticare.

Lipsa de corelare între AFP şi ceilalţi markeri investigaţi (SCCA, CICSCC, CICAFP) sugerează că fiecare marker este legat de un moment evolutiv diferit al CHC, astfel încât utilizarea lor în combinaţie ar putea îmbunătăţi în mod semnificativ precizia de diagnosticare.

Acest lucru pare a fi deosebit de important pentru pacienţii cu niveluri normale de AFP a căror boală s-ar putea altfel să scape diagnosticului. De fapt, utilizarea suplimentară a acestor noi biomarkeri ne-a permis să identificăm un nou grup de pacienţi cu CHC, chiar şi în absenţa valorilor crescute ale AFP. Cu toate acestea, în acest subgrup de pacienţi utilizarea acestor biomarkeri este oarecum limitată din cauza numărul de falşi pozitivi.

BIBLIOGRAFIE

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden : Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001 ; 94 : 153–156.
2. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis : incidence and risk factors. *Gastroenterol* 2004 ; 127 : S35-S50.
3. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatol* 2002 ; 35 : 519–524.
4. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al : Clinical management of hepatocellular carcinoma.Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001 : 421-430.
5. Marrero J, Alok AS. Newer markers for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol* 2004 ; 127 : S113-S119.
6. Giannelli G, Marinisci F, Sgarra C et al. Clinical role of tissue and serum levels of SCCA antigen in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2005 ; 116 : 579-583.
7. Gianelli G, Marinisci F, Trerotoli P, et al. SCCA antigen combined with alpha-fetoprotein as serologic markers o HCC. *Int J Cancer* 2005 ; 117 : 506-509.
8. Beneduce L, Castaldi F, Marino M et al. Squamous cell carcinoma antigen-immunoglobulin M complex as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005 ; 103 : 2558–2565.
9. Giannelli G, Fransvea E, Trerotoli P et al. Clinical validation of combined serological biomarkers for improved hepatocellular carcinoma diagnosis in 961 patients. *Clin Chim Acta* 2007 ; 383 : 147–152.
10. Daniele B, Bencivegna A, Megna AS, et al. Alfa-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol* 2004 ; 127 : S108-S112.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

EVALUĂRI CLINICO-EPIDEMIOLOGICE PENTRU STABILIREA RELAŢIEI DINTRE CONSUMUL DE ALCOOL ÎN EXCES ŞI PREZENŢA GASTRITEI (GASTROPATIEI). OBSERVAŢII ÎN AREALUL DOROHOI, JUDEŢUL BOTOŞANI

S. Gherasim[1], Mihaela Dranga[2]
1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie “Gr.T. Popa” Iaşi
Spitalul Municipal Dorohoi
2. Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL ASSESMENTS FOR ESTABLISHING THE RELATIONSHIP BETWEEN ALCOHOL CONSUMPTION AND GASTRITIS. OBSERVATIONS IN DOROHOI AREA, BOTOŞANI COUNTY(Abstract): There are some controverces regarding alcohol intake and gastritis. **Aim**: To investigate the effect of chronic alcohol intake on development of gastritis and their interrelationship. **Material and methods**: The study was conducted of 1566 patients of urban and rural Dorohoi areal (alcohol consumers), during the 2002-2006. **Results**: The prevalence of chronic alcohol gastritis has statistic significant difference along the years. The alcohol intake was recorded in the age group 40 – 50 years, in urban patients.In most patients (59%) alcohol intake was daily, the quantity used more frecquently 150-200 mL. **Conclusion**: Chronic alcohol consumtion induce the apparition of gastritis, in correlation with the consumption, ritmicity and alcohol amount. **Key words**: EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL, GASTRITIS, ALCOHOL CONSUMPTION

Consumul de alcool a fost, de secole, o parte importantă în cultura multor popoare. În ultima perioadă tinde să piardă din ce în ce mai mult din specificitatea culturală, devenind cel mai răspândit drog. Consumul excesiv creează dependenţă şi determină o stare maladivă cronică, cunoscută sub denumirea de alcoolism.

Aproape în toate cazurile de alcoolism este vorba de intervenţia cumulativă a numeroşi cofactori: factori ereditari (predispoziţie genetică) şi factori de mediu ambiental social (demografici, culturali, profesionali, economici) (1,2,3,4,5,6).

Este dificil să se afirme că, la diferite doze de alcool, va fi afectată mai mult sau mai puţin una sau mai multe structuri şi funcţii, deoarece, în realitate alcoolul acţionează asupra întregului organism.

Efectul nociv al alcolului asupra mucoasei gastrice este controversat. Unele studii epidemiologice au dovedit implicarea acestuia în inflamaţia mucoasei gastrice, fie agresiune directă, fie acţiunea citokinelor inflamatorii.Alterarea mucoasei variază de la hiperemie locală, gastrită hemoragică la gastrită atrofică (cofactor – carenţele vitaminice) (7,8,9). Totuşi, altele demonstrează scăderea secreţiei clorhidropeptice prin inhibarea mecanismelor colinesterazice (10,11).

MATERIAL ŞI METODĂ

În studiu au fost incluşi 1566 pacienţi, cu gastrită alcoolică, demonstrată clinic şi paraclinic, asistaţi în perioada 2002-2006, în cele două secţii de medicină internă ale Spitalului Municipal Dorohoi. Metodele de culegere, preluare şi interpretare a informaţiilor au fost epidemiologice, statistice, matematice şi computerizate.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Distribuţia anuală a prevalenţei internărilor pentru gastropatii. În studiul clinico-epidemiologic am inclus pacienţi care, la externare, au avut diagnosticul de gastrită alcoolică. În Spitalul Municipal Dorohoi, au fost internaţi în periaoda studiului 26.087 bolnavi cu afecţiuni digestive. Dintre aceştia 1566 (6,1%) au avut diagnosticul de gastropatie cu etiologie alcoolică.

2. Prevalenţa anuală. Pe durata celor 5 ani de studiu retrospectiv, prevalenţa pentru cazurile de gastrită având ca factor etiologic consumul de alcool a variat semnificativ ($p<0,05$) de la un an la altul (fig. 1).

Pentru evaluarea ritmicităţii şi a cantităţii de alcool consumate, pacientul a completat o fişă epidemiologică, special concepută. Pe lângă aprecierile asupra consumului de alcool zilnic, pacienţii au menţionat datele personale(vârstă, sex, mediul de provenienţă), statusul socio-economic, stilul de viaţă.

Nu s-a putut evidenţia acţiunea individuală a factorului de risc „alcool" ; consumul cronic, în exces de alcool, se asociază şi cu alţi factori de risc : tabagism, consum crescut de sare, cafea, alimente, alimente glucidice şi hiperlipemiante, stil de viaţă nesănătos.

3. Repartiţia pe grupe de vârstă. Din totalul de 1566 persoane cu diagnostic de gastrită alcoolică, ancheta epidemiologică

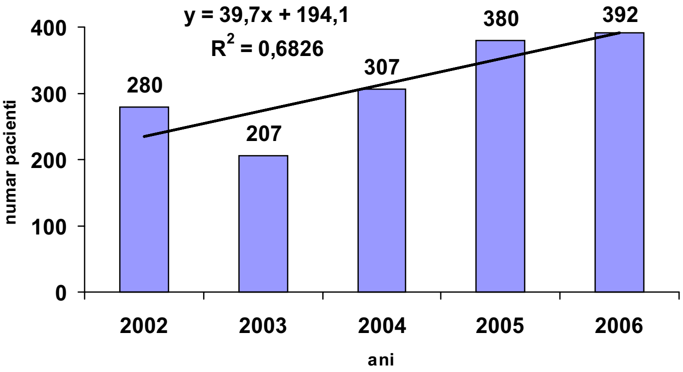


Fig. 1. Distribuţia anuală a cazurilor de gastrită prin consum excesiv de alcool, internate în secţiile de medicină din Spitalul Municipal Dorohoi în perioada 2002-2006.

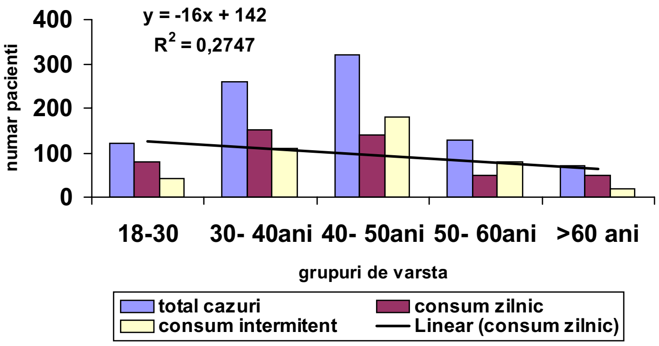


Fig. 2. Dinamica consumului de alcool pe grupuri de vârstă, în relaţie cu modul de consum evaluat la 900 de pacienţi internaţi în secţiile de medicină din Spitalul Municipal Dorohoi în perioada 2002-2006

a fost efectuată la 900 (57,5%) dintre aceştia. Pacienţii au precizat tipurile de băuturi consumate(distilate, rafinate, vin, bere) Pentru calcul am folosit schema utilizată în Franţa de către M.G. Debove (6).

Consumul cel mai mare de alcool l-am constatat la grupul de vârstă 40-50 ani. Consumuri de alcool în cantităţi mai mici au fost înregistrate pentru grupurile 18-30 şi la vârstele avansate (fig. 2.)

La 80 (8,8%) persoane, cantităţile exprimate au fost între 200-300 mL, iar pentru 60 (6,6%), consumul a variat între 100-150 mL/zi (fig. 3).

4. *Repartiţia pe medii de provenienţă*. S-a constatat că majoritatea persoanelor care au consumat alcool in exces, au provenit din modul urban, excepţie făcând cei din grupul de vârstă 40-50 ani, în care au predominat cei din mediul rural (fig. 4). Această diferenţă poate fi explicată prin adresabilitatea mai mare la asistenţă medicală pentru cei din mediul urban. Am remarcat , de asemena, un număr important de persoane tinere, consumatoare de alcool, provenind, cu mici diferenţe, din mediul rural şi urban (p >0,05).

5. Relaţii între consumul de alcool şi gradul de pregătire. Din cercetările noastre a rezultat că persoanele cu un grad de educaţie mai scăzut (8 clase) au reprezentat majoritatea în grupul marilor consumatori de alcool (fig. 5). Există, însă, un număr mare (32%) de consumatori de alcool printre persoanele cu pregătire superioară. Considerăm că la aceşti, la instalarea alcoo-

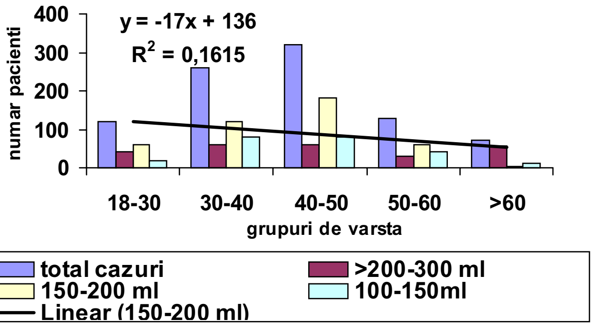


Fig. 3. Evaluarea pe grupuri de vârstă a nivelului consumului de alcool la 900 de pacienţi cu gastrită cronică etanolică asistaţi în secţiile de medicină din Spitalul Municipal Dorohoi în perioada 2002-2006

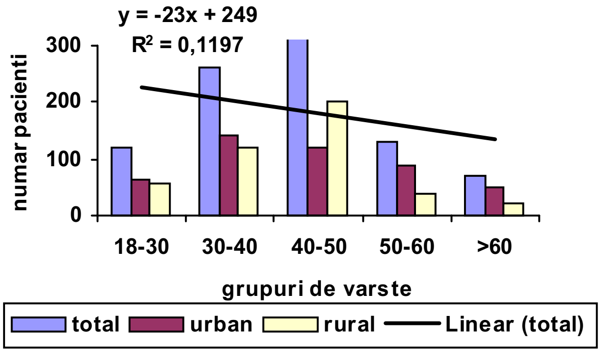


Fig. 4. Distribuţia pe grupuri de vârstă şi după mediul de provenienţă a pacienţilor cu gastrită prin consum excesiv de alcool, internaţi în secţiile de medicină din Spitalul Municipal Dorohoi în perioada 2002-2006

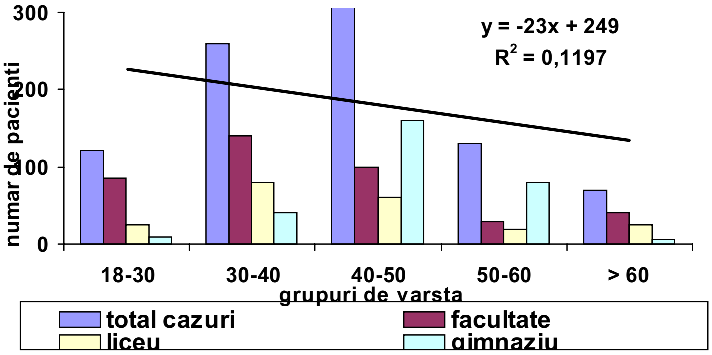


Fig. 5. Distribuţia pe grupuri de vârstă şi în funcţie de gradul de pregătire al pacienţilor cu gastrită prin consum excesiv de alcool, internaţi în secţiile de medicină din Spitalul Municipal Dorohoi în perioada 2002-2006

lismului concură alţi factori de risc faţă de mediul rural(insatisfacţii, stres).

CONCLUZII

Consumul exagerat de alcool este un factor de risc major în producerea bolilor digestive şi, în particular, a gastritelor.

La Spitalul Municipal Dorohoi în perioada 2002-2006, gastritele cu etiologie alcoolică au reprezentat 6,1% din afecţiunile digestive, valoare mult mai ridicată decât în alte arii geografice (0,1-2,6%).

Prevalenţa cazurilor de gastrită cu etiologie alcoolică în arealul Dorohoi, pe o perioadă de 5 ani a înregistrat valori situate între 19,0% şi 20,5%, cu diferenţe semnificative statistic de la un an la altul.

Evaluarea clinico-epidemiologică a ritmicităţii consumului zilnic de alcool, la persoanele cu diagnostic de gastrită alcoolică, a evidenţiat ca acestea au fost intermitente pentru 49% şi zilnice la 57% din lotul studiat.

În cele mai multe cazuri, consumul zilnic de alcool a fost de 150-200 mL/zi, cu repartizare fără diferenţe semnificative, în toate grupurile de vârstă studiate şi pe cele două medii de provenienţă.

Grupul de vârstă cel mai afectat a fost 40-50 ani. Am remarcat , de asemena, un număr important de persoane tinere, consumatoare de alcool, provenind, cu mici diferenţe, din mediul rural şi urban.

Există o uşoară predominanţă a pacienţilor din mediul urban, aceasta fiind explicabilă prin adresabilitatea mai crescută în cadrul acestui grup.

Deşi numeroase persoane cu studii superioare s-au dovedit a fi consumatoare de alcool, studiul efectuat de noi, a evidenţiat relaţia inversă între consumul de alcool şi nivelul de pregătire

BIBLIOGRAFIE

1. Dufour MC, Caces MF. Epidemiology of the medical consequences of alcohol. *Alcohol Health Res World* 1993 ; 17 : 265-271.
2. Fleming MF, Barry KL, Manwell LB, Johnson K, London R. Brief physician advice for problem alcohol drinkers. A randomized controlled trial in community-based primary care practices. *JAMA* 1997 ; 277 : 1039-1045.

3. Grant BF, Harford TC, Dawson DA, Chou P, Dufour M, Pickering R. NIAAA's Epidemiologic Bulletin no. 35 : prevalence of DSM-IV alcohol abuse and dependence, United States, 1992. *Alcohol Health Res World* 1994 ; 18 : 243-248.
4. Rehm J, Ashlez Mg, Dubois G. Alcohol and health : individual and population perspective. *Addiction* 1997 ; 92 (S1) : S109-115.
5. Aldoori WH, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Rimm EB, Wing AL, Willett WC. A prospective study of alcohol, smoking, caffeine, and the risk of duodenal ulcer in men. *Epidemiol* 1997 ; 8 : 420–424.
6. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active Helicobacter pylori infection : cross sectional study. *BMJ* 1997 ; 315 : 1489–1492.
7. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G. Inverse graded relation between alcohol consumption and active infection with Helicobacter pylori. *Am J Epidemiol* 1999 ; 149 (6) : 571-576.
8. Chari S, Teyssen S, Singer MV : Alcohol and gastric acid secretion in humans. *Gut* 1993 : 34 (6) : 843-847.
9. Segawa K, Nakazawa S, Tsukamoto Y et al. Chronic alcohol abuse leads to gastric atrophy and decreased gastric secretory capacity : a histological and physiological study. *Am J Gastroenterol* 1988 ; 83 (4) : 373-379.
10. Dowall JE, Willis P, Prescott R, Lamonby S, Lynch DA : Cell proliferation in type C gastritis affecting the intact stomach. *J Clin Pathol* 2000 ; 53 (10) : 784-787.
11. Franke A, Teyssen S, Singer MV. Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach. *Dig Dis* 2005 ; 23 (3-4) : 204-213.

NOUTĂŢI

BENZOFENONE CU PROPRIETĂŢI ANTIMALARICE DIN LATEXUL TRUNCHIULUI DE *MORONOBEA COCCINEA* (*CLUSIACEAE*)

Malaria este o boala infecţioasa larg raspândita în regiunile tropicale şi subtropicale. Anual peste 300 milioane de persoane sunt infectate şi peste 1 milion de oameni mor de malarie. Malaria este cauzata de paraziţi din genul *Plasmodium*, cele mai grave forme ale bolii fiind provocate de *Plasmodium falciparum* şi *Plasmodium vivax*. Simptomele apar în timpul dezvoltarii asexuate a paraziţilor în hematiile umane. Din pacate, nici un antimalaric prescris în regim de profilaxie nu ofera o protecţie completa împotriva îmbolnavirii de malarie. Malaria este tratata cu medicamente de tipul hidroxiclorochinei şi derivaţilor sai. În ultimul timp, populaţiile de *Plasmodium* au devenit rezistente faţa de aceste antimalarice ceea ce justifica numeroasele cercetari întreprinse pentru identificarea de noi agenţi eficienţi în tratamentul malariei. Familia *Clusiaceae* cuprinde 40 genuri şi 1200 specii, cele mai multe tropicale. În Guyana Franceza latexul unor *Clusiaceae* (*Mahurea*, *Vismia*, *Symphonia*, *Moronobea*) se foloseşte în tratamentul dermatozelor. Din latexul trunchiului de *Moronobea coccinea* a fost obţinut un extract metanolic care a dezvoltat o puternica acţiune antimalarica (95% la o concentraţie de 10 μg/mL). Din acest extract au fost izolaţi 11 acilfloroglucinoli poliprenilaţi cu structura policiclica. Dintre aceştia, 8 s-au dovedit a fi foarte activi inhibând semnificativ dezvoltarea coloniilor FcB1 de *Plasmodium falciparum* rezistente la clorochina (CI_{50} = 3,3 – 37,2 microM) (Marti G, Eparvier V, Moretti C et al. Antiplasmodial benzophenones from the trunk latex of *Moronobea coccinea* (Clusiaceae). *Phytochemistry* 2009 ; 70 (1) : 75-85).

Anca Miron

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

RELAŢIA HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ – MICROALBUMINURIE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 1

C. Cobuz[1], Georgeta Datcu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Centrul Clinic de Diabet, Nutriţie, Boli Metabolice Iaşi
2. Clinica I Medicală Cardiologică

RELATIONSHIP HYPERTENSION – MICROALBUMINURIA IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS (Abstract): Hypertension and microalbuminuria are considered major cardiovascular risk factors in young patient with type 1 diabetes. The lack of nocturnal decrease of arterial blood pressure observed in the analysis of circadian blood pressure profile, could be an additional risk factor for progression of diabetic nephropathy. **Material and method**: Study included 112 patients with type 1 diabetes mellitus and hypertension from Nutrition and Metabolic Disease Center Iaşi. Patients were evaluated in terms of automatic blood pressure monitoring (ABPM) and for presence of microalbuminuria. **Results**: The results indicate that most patients with type 1 diabetes mellitus with an age of at least 5 years had microalbuminuria. 67.5% of patients with type 1 diabetes and hypertension had non-dipper blood pressure profile. Risk of progression of microalbuminuria was increased in patients with non-dipper profile. Nocturnal and daytime diastolic blood pressure average mean and nocturnal systolic blood pressure was significantly higher in the group with microalbuminuria compared to patients with normal urinary albumin excretion. Results of multivariate analysis indicate predictive factors for dipper/non-dipper blood pressure profile like microalbuminuria, lipid imbalance, HbA1c, diabetes duration, insulinoterapy scheme. **Conclusions**: In the early stages of hypertension in type 1 diabetes, its systolic values are well correlated with the presence of microalbuminuria. Ambulatory blood pressure monitoring revealed association between microalbuminuria and non-dipper phenomenon. An early increase in nocturnal systolic blood pressure may have a key role in tracking the progression to diabetic nephropathy. This change is potentially useful as a marker of renal disease and initiation of nephroprotective therapy. **Key words**: DIABETES MELLITUS TYPE 1, MICROALBUMINURIA, HYPERTENSION, ABPM

Hipertensiunea arterială (HTA) şi microalbuminuria sunt consideraţi factori majori de risc cardiovascular la pacientul tânăr cu diabet zaharat tip 1. Conform definiţiilor actuale ale HTA la pacientul cu diabet zaharat tip 1 (≥129/79 mmHg), riscul pentru HTA creşte după apariţia microalbuminuriei. În primii ani de evoluţie a diabetului zaharat tip 1 este caracteristică prezenţa microalbuminuriei, a cărei incidenţă este de 3-6% pe an (1, 2), ajungând astfel la o prevalenţă de 30–44% la 10 ani. Proteinuria clinică este rară în primii 10 ani de evoluţie a diabetului zaharat tip 1, apoi incidenţa acesteia creşte, atingând un maximum de 2-3% pe an la 13-20 de ani de evoluţie; după mai mult de 20 de ani de durată a diabetului zaharat tip 1 incidenţa proteinuriei scade din nou, rămânând în jurul unei valori de 0,5% pe an (3,4,5).

Tensiunea arterială creşte de obicei pe măsură ce funcţia renală se deteriorează. Ocazional, pacienţii cu diabet zaharat tip 1 pot avea valori tensionale crescute precoce în evoluţia diabetului, date de o hipertensiune arterială esenţială coincidentală, dar pe măsură ce se accentuează microalbuminuria, tensiunea arterială creşte cu aproximativ 2-5 mmHg pe an. Cea mai precoce modificare a tensiunii arteriale ambulatorii descrisă la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 este diminuarea scăderii fiziologice a valorilor tensionale în cursul nopţii, fenomen denumit *non-dipper* (6). Fenomenul *non-dipper* este considerat o manifestare precoce a neuropatiei diabetice vegetative şi constă în menţinerea pe timpul nopţii a tonusului simpatic la niveluri ridicate, apropiate celor diurne, spre deosebire de subiecţii de control, la care se constată predominanţa nocturnă a activităţii parasimpatice pe fondul scăderii fiziologice a tonusului simpatic (7). Alt posibil factor patogenetic care ar putea determina această modificare a profilului circadian al tensiunii arteriale este creşterea volumului de lichid extracelular (7), produsă în parte prin hiperhidratare şi în parte prin modificările precoce ale feed-back-ului glomerulo-tubular (creşterea reabsorbţiei tubulare a sodiului). Mai multe studii (8, 9) au constatat o rată de declin a funcţiei renale mai accentuată la pacienţii non-dipper comparativ cu lotul de control : 7,9 ml/min/an vs. 2,9 mL/min/an.

Tensiunea arterială ambulatorie este crescută la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 care au o rată crescută de excreţie a albuminei (microalbuminurie sau proteinurie clinică), chiar în absenţa unor modificări detectabile ale TA clinice. Modificările tensiunii arteriale ambulatorii, chiar cele precoce (non-dipper), sunt considerate un factor important de risc pentru mortalitatea cardio-vasculară şi generală la pacienţii cu diabet zaharat tip 1. Monitorizarea tensiunii arteriale în ambulator este în prezent cea mai valoroasă metodă pentru diagnosticul HTA la pacienţii cu diabet zaharat tip 1, deoarece permite depistarea precoce, precum şi predicţia evoluţiei nefropatiei diabetice (10). Monitorizarea tensiunii arteriale la pacientul cu diabet zaharat tip 1 nu este un scop în sine, ci un obiectiv pentru cuantificarea riscului.

În contextul acestor caracteristici ale hipertensiunii arteriale şi microalbuminuriei în diabetul zaharat tip 1, principalul obiectiv al acestui studiu este de a analiza profilul tensional al pacientului cu diabet zaharat tip 1 cu vechime de cel puţin 5 ani şi de a stabili prevalenţa microalbuminuriei la această categorie de pacienţi, pentru a identifica corelaţiile dintre tensiunea arterială măsurată obiectiv cu ABPM (*Ambulatory Blood Pressure Monitoring*) şi riscul de apariţie şi progresie a microalbuminuriei în diabetul zaharat tip 1.

MATERIAL ŞI METODĂ

În studiu au fost incluşi 112 pacienţi cunoscuţi cu diabet zaharat tip 1 şi hipertensiune arterială, aflaţi în evidenţa Centrului de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice Iaşi. Diabetul zaharat tip 1 a fost definit conform criteriilor ADA, recunoscute de forurile internaţionale. Criteriile de excludere au fost hipertensiunea arterială secundară nondiabetică, complicaţii ale diabetului sau hipertensiunii care contraindică utilizarea monitorului de tensiune, refuzul pacientului. Pacienţii au fost evaluaţi din punct de vedere tensional prin monitorizare continuă a tensiunii arteriale, folosind un oscilometru portabil – Oscar 2 –, dispozitiv de tip ABPM, etalonat şi verificat periodic (11). Au fost definite două perioade diferite : perioada de zi de la ora 6 la 22 şi perioada nocturnă care a inclus măsurătorile de la ora 22 la ora 6. Tensiunea arterială a fost înregistrată la intervale de 15 minute, pe parcursul perioadei diurne şi la intervale de 30 minute pe parcursul perioadei nocturne. TA normală a fost definită ca TA $\leq$ 130/80 mmHg. Valorile medii ale tensiunii arteriale sistolice (Tas) şi tensiunii arteriale diastolice (Tad) înregistrate pe par-

TABELUL I

Caracteristicile lotului

	N = 112
Sex (m/f)	62/50
Vârstă	38,3 ± 11 ani
IMC	25,93 ± 4,57 kg/m^2
Durata DZ tip 1	9,86 ± 3,92 ani

TABELUL II

Repartiţia cazurilor în funcţie de eliminările urinare de proteine

	Nr. cazuri	**%**
Normoalbuminurie	34	30,35%
Microalbuminurie	60	53,58%
Macroalbuminurie	18	16,07%
Total	112	

cursul unei zile sau nopţi au fost stocate ca valori ale Tas şi Tad pentru acea perioadă. Fenomenul *non-dipper* se defineşte ca fiind o scădere relativă a tensiunii arteriale nocturne la mai puţin de 10% din valoarea diurnă, atât pentru tensiunea arterială sistolică, cât şi pentru cea diastolică.

Pentru determinarea eliminărilor urinare de albumină am folosit ca test screening, o metodă semicantitativă, testul Micral (Roche Diagnostics®) efectuat într-un eşantion urinar întâmplător, a cărui sensibilitate şi specificitate este de 93-97%, respectiv 71-93% (12). Ulterior, la pacienţii fără infecţie urinară, s-a trimis un eşantion urinar la laborator pentru determinarea cantitativă a eliminărilor urinare de albumină prin metoda raportului albumină/creatinină, pentru a evita erorile date de diluarea sau concentrarea urinei. Determinarea raportului albumină/creatinină într-un eşantion urinar evită atât erorile determinate de variaţiile diurezei cât şi pe cele date de efortul fizic. Sensibilitatea metodei variază între 88% şi 100%, existând o corelaţie foarte bună între rezultatele date de această metodă şi cele date de recoltarea urinei pe 24 ore (13).

REZULTATE

Dintre cei 112 pacienţi cu diabet zaharat tip 1 şi hipertensiunea arterială, 62 erau de sex masculin şi 50 de sex feminin. Vârsta medie a subiecţilor a fost de 38,3 ± 11 ani, cu variaţii între 18 şi 50 ani. Vechimea DZ a variat între 5 şi 15 de ani, cu o medie de 9,86 ± 3,92 ani (tab. I).

Evaluarea funcţiei renale s-a făcut prin determinarea eliminărilor urinare de proteine şi a ratei de filtrare glomerulară. Rezultatele indică faptul că majoritatea pacienţilor cu diabet zaharat tip 1 cu o vechime de cel puţin 5 ani erau microalbuminurici (53,58%), normoalbuminuria fiind prezentă la 30,35%, iar macroalbuminuria la 16,07% dintre pacienţi (tab. II).

Rata de filtrare glomerulară a fost apreciată prin evaluarea *clearance*-ului de creatinină. Acesta a fost calculat în funcţie de valoarea creatininei serice, vârsta, greutatea şi sexul pacienţilor, folosind formula Cockcroft-Gault (fig. 1).

Se constată un procent mare de pacienţi cu afectare renală. Evaluarea *clearance*-ului de creatinină raportat la eliminările urinare de proteine indică faptul că valoarea *clearance*-ului este mai mică la pacienţii cu macroalbuminurie comparativ cu cei cu normoalbuminurie şi cu microalbuminurie ($F = 13.56$, $p < 0.05$, 95%CI). Rezultatul testului de corelaţie Pearson demonstrează existenţa relaţiei inverse semnificative între *clearance*-ul de creatinină şi proteinurie ($r = -0.5$, $p < 0.05$, 955CI). Acest lucru se explică prin faptul că microalbuminuria apare precoce în evoluţia bolii renale diabetice, mult înainte de a începe scăderea filtrării glomerulare. Astfel reiese, o dată în plus, importanţa determinării microalbuminuriei ca marker

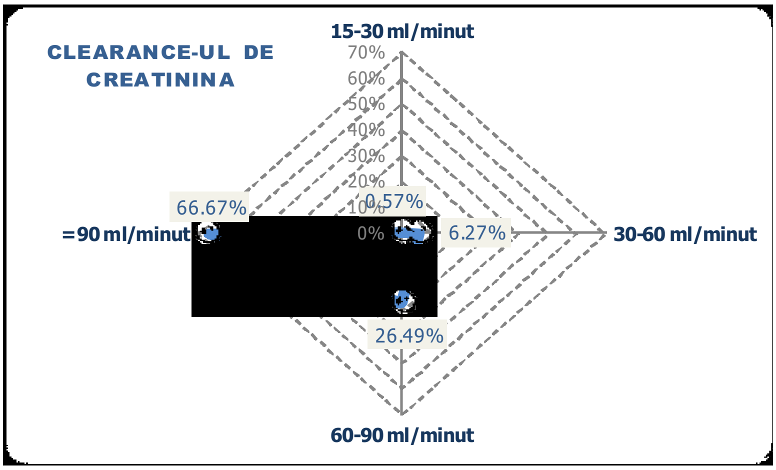


Fig. 1. Repartiţia cazurilor în funcţie de valorile *clearance*-ului de creatinină

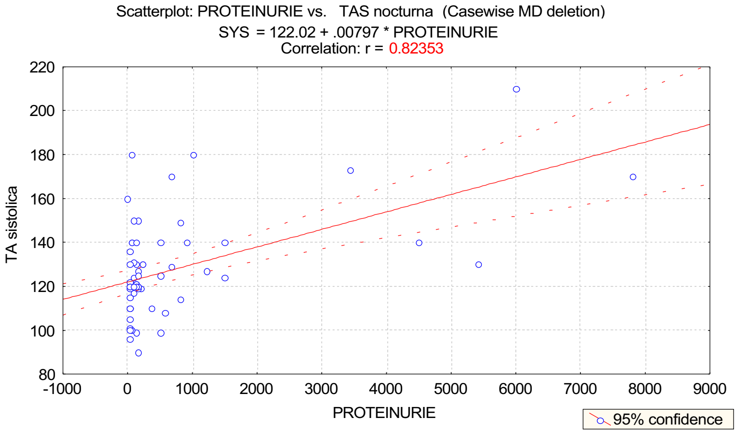


Fig. 2. Dreapta de regresie în corelaţia TA sistolice nocturne cu microalbuminuria

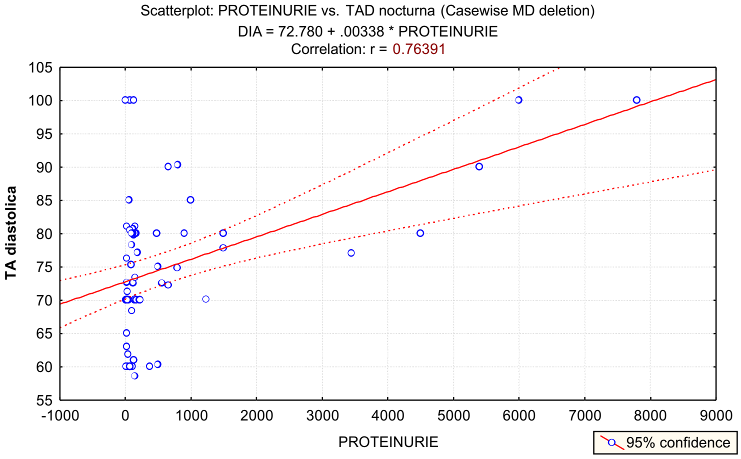


Fig. 3. Dreapta de regresie în corelaţia TA diastolice nocturne cu microalbuminuria

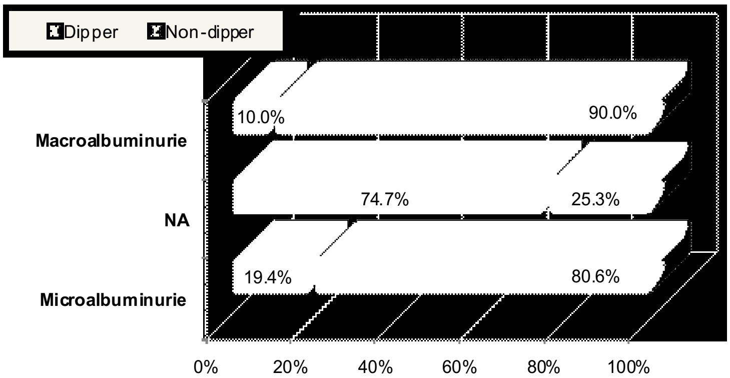


Fig. 4. Aspectul eliminărilor urinare de albumină în funcţie de profilului dipper/non-dipper

TABELUL III

Corelaţia multiplă al profilului non-dipper vs. factori favorizanţi

Corelaţie parţială	Coeficient de corelaţie (Beta)	Std.Err.	t	P *
Intercept			0.60137	0.87731
Microalbuminurie	0.724821	0.044100	19.1568	0.000000
Dezechilibru lipidic	0.620978	0.054794	12.2069	0.000292
HbA1c	0.54733	0.057421	16.9532	0.034240
Vechimea DZ	0.644631	0.049877	8.56441	0.000057
Insulinoterapia	0.257106	0.05498	0.54987	0.078912

* 95% interval de confidenţă

precoce de afectare renală la pacienţii cu diabet zaharat tip 1.

Pentru a caracteriza influenţa microalbuminuriei asupra profilului tensional nocturn, am studiat modul de corelaţie a valorilor tensionale cu eliminările urinare de proteine (fig.2 şi fig.3).

Tad medie nocturnă şi Tas medie nocturnă a fost semnificativ mai mare în grupul cu microalbuminurie faţă de bolnavii cu normolbuminurie. Analiza statistică a regresiei a arătat creşterea semnificativă a Tas nocturne este asociată cu microalbuminuria : pentru fiecare creştere cu 5 mmHg a Tas nocturnă riscul relativ al apariţiei microalbuminuriei a fost de 1,44.

În lotul studiat, 67,5% dintre pacienţii cu diabet zaharat tip 1 şi hipertensiune au prezentat profil tensional non-dipper. La aceşti pacienţi riscul progresiei spre microalbuminurie a fost semnificativ crescut faţă de pacienţii cu profil tensional normal (fig. 4).

Valorile tensiunii arteriale au fost mai mari la pacienţii care au dezvoltat microalbuminurie. Deci riscul microalbuminuriei, marker al bolii renale în DZ tip 1 este foarte scăzut la pacienţii care rămân normotensivi – cu 70% mai mic în grupul cu profil tensional nocturn normal decât în grupul cu TA nocturnă modificată. O creştere a TAS nocturne se pare că este prima manifestare detectabilă a tulburărilor de reglare a TA în DZ tip 1.

Rezultatele analizei multivariate indică factorii predictivi ai profilului tensional dipper/non-dipper în raport cu microalbuminuria, dezechilibrul lipidic, HbA1c, vechimea diabetului zaharat, schema insulinoterapiei (intensificată/convenţională) (tab. III).

Valoarea semnificativă a nivelului de semnificaţie (p) calculat în cazul variabilei „*intercept*” indică faptul că pe lângă factorii luaţi în studiu mai sunt şi alţi factori predictivi în determinarea profilului non-dipper.

DISCUŢII

Prevalenţa microalbuminuriei (53,58%) în lotul studiat a fost ridicată, pacienţii fiind cunoscuţi cu hipertensiune arterială. Prezenţa microalbuminuriei defineşte nefropatia diabetică incipientă. În absenţa unei intervenţii specifice, la aproximativ 80% dintre pacienţii cu diabet zaharat tip 1 care prezintă microalbuminurie, rata de excreţie urinară de albumină (REUA) creşte cu aproximativ 10-20% pe an, ajungându-se la stadiul de nefropatie patentă sau albuminurie clinică (peste 300 mg/24 ore sau 200 µg/min) intr-o perioadă de 10-15 ani, în paralel apărând şi hipertensiunea arterială.

Unul dintre aspectele unice ale monitorizării ambulatorii ale TA este abilitatea de a înregistra variaţiile diurne ale TA. În acest studiu, analiza profilului tensional la pacienţii cu diabet zaharat tip 1 şi nefropatie a demonstrat corelaţii pozitive, semnificative statistic între Tad medie nocturnă şi diurnă şi Tas medie nocturnă şi prezenţa microalbuminuriei. Studii recente au demonstrat la monitorizarea ambulatorie automată a TA la pacienţii cu DZ tip 1 şi microalbuminurie creşteri nocturne ale tensiunii arteriale sistolice (TAS) faţă de pacienţii cu DZ tip 1 fără microalbuminurie. Astfel s-a demonstrat că persoanele cu DZ tip 1 şi nefropatie incipientă asociază de obicei HTA nocturnă. Pe baza unui studiu anterior "*cross-sectional*" se sugerează că la persoanele cu DZ tip 1 şi nefropatie incipientă creşterea TA nocturne duce la apariţia microalbuminuriei (14). Un profil anormal al TA nocturne este descris în funcţie de raportul TA nocturnă/diurnă. Ca marker al progresiei spre microalbuminurie profilul normal tensional nocturn are o valoare predictivă negativă de 84 – 91%, indicând un risc scăzut. Este important de determinat dacă HTA nocturnă apare înaintea microalbuminuriei sau simultan în vederea stabilirii riscului progresiei nefropatiei, ştiind că această boală este influenţată mai mult de valorile tensionale decât de valorile glicemiei (15). Într-un studiu publicat în 2002, Lurbe şi colab. au demonstrat că la pacienţi cu DZ tip 1, cu creştere a TAS nocturne, se observă o predispoziţie spre microalbuminurie. În contrast la pacienţii cu scădere tensională normală în cursul nopţii progresia spre microalbuminurie este puţin probabilă (14). Valoarea predictivă pozitivă a profilului tensional nocturn anormal pentru progresia spre microalbuminurie a fost de 22% la evaluarea iniţială şi 32% la evaluarea finală.

În lotul studiat, analiza statistică a indicat că riscul progresiei spre microalbuminurie diferă semnificativ la pacienţii cu profil tensional nocturn normal faţă de pacienţii cu profil tensional nocturn anormal. În acest studiu, riscul microalbuminuriei în grupul cu profil tensional nocturn normal a fost cu 70% mai mic decât în grupul cu TA nocturnă modificată. Astfel, riscul microalbuminuriei, marker al bolii renale în DZ tip 1, este foarte scăzut la pacienţii care rămân normotensivi. O creştere a TAS nocturne se pare că este prima manifestare detectabilă a tulburărilor de reglare a TA în DZ tip 1. O creştere precoce a TA nocturne poate avea un rol cheie în depistarea nefropatiei diabetice. Creşterea TA în timpul somnului, la început numai a TAS, influenţează circulaţia glomerulară determinând modificări hemodinamice intrarenale cu evoluţie spre microalbuminurie şi distrucţie a structurii glomerulare. (16)

Evaluarea riscului nefropatiei în stadiile incipiente ale DZ tip 1 oferă cele mai bune premise pentru a preveni progresia spre microalbuminurie. În condiţiile în care creşterea tensională nocturnă, manifestată ca HTA nocturnă determină microalbuminurie, această observaţie este utilă ca un marker potenţial al nefropatiei şi poate furniza un raţionament pentru tratamentul persoanelor susceptibile înaintea instalării microalbuminuriei.

CONCLUZII

În stadiile incipiente ale hipertensiunii arteriale în diabetul zaharat tip 1, valorile sistolice ale acesteia sunt mai bine corelate cu prezenţa microalbuminuriei, iar determinarea tensiunii arteriale ambulatorii a relevat asocierea microalbuminuriei cu fenomenul *non-dipper* (absenţa scăderii fiziologice nocturne a valorilor tensiunii arteriale). O creştere precoce a TA nocturne poate avea un rol cheie în depistarea progresiei spre nefropatia diabetica. Această modificare, este utilă in calitate de marker potenţial al nefropatiei şi poate reprezenta momentul iniţierii tratamentului nefroprotector înaintea instalării microalbuminuriei. Riscul apariţiei HTA este mic la pacienţii cu microalbuminurie, dar creşte semnificativ pe măsură ce funcţia renală se deteriorează.

Evaluarea riscului nefropatiei în stadiile incipiente ale DZ tip 1, prin monitorizare periodică continuă a TA, oferă cele mai bune premise pentru a preveni progresia spre microalbuminurie.

BIBLIOGRAFIE

1. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR et al. The changing natural history of nephropathy in type 1 diabetes. *Am J Med* 1985 ; 78 : 785-794.
2. Breyer JA. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 20 : 533-547.
3. Kofoed-Enevoldsen A, Borch-Johnsen K, Kreiner S et al. Declining incidence of persistent proteinuria in type 1 diabetic patients in Denmark. *Diabetes* 1987 ; 36 : 205-209.
4. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A et al. Predictive value of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes of long duration. *BMJ* 1992 ; 305 : 1051-1053.
5. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI et al. Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 1390-1398.
6. Nielsen FS, Hansen HP, Jacobsen P et al. Increased symphatetic activity during sleep and nocturnal hypertension in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetic Med* 1999 ; 16 : 555-562.
7. Timio M, Venanzi S, Lolli S et al. Non-dipper hypertensive patients and progressive renal insufficiency : a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995 ; 43 : 382-387.
8. Van Ittersum FJ, Spaek JJ, Praet IJ et al. Ambulatory blood pressure and autonomic function in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 326-332.
9. Azar ST, Birbari A : Nocturnal blood pressure elevations in patients with type 1 diabetes receiving intensive insulin therapy, compared with that in patients receiving conventional insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 3190-3193.
10. Holl RW, Pavlovici M, Heintze E et al. Circadian blood pressure during the early course of type 1 diabetes. Analysis of 1,011 ambulatory blood pressure recordings in 354 adolescents and young adults. *Diabetes Care* 1992 ; 22 : 1151-1157.
11. Goodwin J, Finn P, Bilous M, Winship S, Jones S. Validation of the OSCAR 2 ambulatory blood pressure monitor according to the association for the advancement of medical instrumentation (AAMI) protocol. *Am J Hypertens* 2005 ; 18 : A31-A31.
12. Enache A, Rosu M, Serban V. Sensitivity and Specificity of Micral Test as a Screening Method for Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes Patients. *Timisoara Med J* 2007 ; 25 (4) : 235-239.
13. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria : receiver operating characteristics curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 307-313.
14. Lurbe E, Redon J, Kesani A et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002, 37 : 797-805.
15. Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo to microalbuminuria : a longitudinal study in IDDM patients *Diabetes* 1994 ; 43 : 1248-1253.
16. Pecis M, Azevedo MJ, Gross JL. Glomerular hyperfiltration is associated with blood pressure abnormalities in normotensive normoalbuminuric IDDM patients. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1329-1333.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

INTERRELAŢIA ATEROSCLEROZA – BOALA CORONARIANĂ ŞI INSULINOREZISTENŢA, CONSIDERATĂ CA SUBSTRAT AL SINDROMULUI METABOLIC

Cecilia Mihalcea[1], **G. I. Pandele**[2]
1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi
Ambulatoriul de Specialitate
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Clinica a VI-a Medicală

INTERRELATION BETWEN ATEROSCLEROSIS–CORONARIAN DISEASE AND INSULINO-RESISTANCE, CONSIDERED AS BASE OF METABOLIC SYNDROME (Abstract): **Aim**: To analyze the components of metabolic syndrome from patients with cardiovascular disease (myocardial infarction). **Material and method**: Two groups of patients are included în this study-patients who have myocardial infarction (35) and patients who have myocardial infarction associated with diabetes mellitus (47).Patients, male and female are between 43 and 86 years. For these patients was studied: the presence of dislipidemia, the control of diabetic disease, the pancreatic secretion (insulinemia, C peptid), the index of the insulin resistance, presence of obesity and HBP, proinflamatory status, value of homocystein and of GGT. **Results**: The most frequent component of metabolic syndrome was dislipidemia. More patients had abnormal value of glycemia, the expression of an inefficient control of diabetic disease. Low levels of pancreatic secretion were found frequently în patients with glicoreglation disturbance. Patological value of insulinoresistance-index was found în majority of patients with diabetes mellitus. **Conclusion**: the patients with metabolic syndrome had a high risk of cardiovascular disease thanks to metabolic disturbance (dislipidemia, hyperglycemia) and proinflamatory status. **Key words**: METABOLIC SYNDROME, INSULINORESISTANCE-INDEX, MYOCARDIAL INFARCTION, DIABETES MELLITUS

Boala cardiovasculară, în general şi infarctul de miocard, în special se constituie ca o patologie frecvent întâlnită în clinică.

Atunci când pacientul cu infarct miocardic prezintă asociată şi boala diabetică sau prezintă dezechilibrele metabolice caracteristice sindromului metabolic, evoluţia în timp a bolii este nefavorabilă fiind grevată de numeroase complicaţii (1).

Principala cauză a infarctului de miocard este reprezentată de ateroscleroză la care se adaugă în timp tromboza coronariană. În evoluţia naturală a plăcii aterosclerotice, în special a celei bogate în lipide, se poate produce o modificare bruscă şi catastrofală caracterizată prin ruptura plăcii şi expunerea la substanţe care promovează activarea plachetară şi generarea de trombină. Trombusul apărut determină o întrerupere a fluxului sangvin şi o disproporţionalitate între aportul şi cererea de oxigen şi dacă această disproporţie este severă şi persistentă produce necroză miocardică.(2)

În deceniile trecute ateroscleroza era considerată un proces degenerativ datorat acumulării de lipide şi de detritusuri în leziunile avansate. În prezent se consideră că procesul de ateroscleroză este multifuncţional şi necesită, pentru a produce manifestări clinice acumularea de celule musculare netede în intima arterei afectate.(3)

Peretele arterial normal este format din cele trei tunici : intima, media şi adventicea.

Întreg arborele vascular este tapetat în interior de endoteliu care poate fi considerat cel mai mare şi cel mai extins ţesut din organism. Celulele endoteliale formează o barieră intre peretele arterial şi elementele sangvine. Această barieră este permeabilă, înalt selectivă şi se constituie ca o suprafaţă nontrombogenică, fiind concomitent şi un ţesut cu activitate metabolică intensă, capabil să formeze mai multe substanţe vasoactive şi macromolecule ale ţesutului conjunctiv.(4)

Primele teorii asupra patogenezei aterosclerozei au fost elaborate de către Wirchow, von Rokitansky şi Duguid şi ele luau în considerare faptul că o injurie minimă a peretelui arterial determină o reacţie inflamatorie în care se produce o trecere şi o acumulare a constituenţilor în intima arterială (5,6). În timp, s-au conturat şi alte ipoteze asupra etiologiei aterosclerozei : neurogenă, infecţioasa, inflamatorie, imună.

Recent s-a menţionat o nouă teorie conform căreia primul pas în aterogeneză îl constituie disfuncţia endotelială în care endoteliul îşi păstrează rolul principal dar afectarea acestuia este de tip funcţional implicând alterări biochimice şi celulare.

Armstrong şi colaboratorii săi au demonstrat că ateroscleroza coronariană poate să regreseze în timp. Aceste studii au fost confirmate ulterior de Wissler şi Vesselinovich apoi de Clarkson şi colaboratorii săi (7,8,9).

Boala cardiovasculară şi în principal cardiopatia ischemică apărută ca urmare a fenomenelor de ateroscleroză ocupă primul loc, din punct de vedere al morbidităţii şi mortalităţii, în ţările industrializate.

Factorii de risc majori ai cardiopatiei ischemice sunt : dislipidemia, hipertensiunea, fumatul şi diabetul zaharat.

În mod frecvent dislipidemia se asociază cu obezitatea, toleranţă scăzută la glucoză, HTA, hiperuricemia. Prezenţa concomitentă a acestor factori la aceeaşi persoană defineşte sindromul metabolic. Factorul patogenic comun al acestor tulburări este reprezentat de rezistenţa periferică crescută la acţiunea insulinei, având drept consecinţă hiperinsulinismul (10).

Se consideră că insulina are un rol în apariţia fenomenelor de ateroscleroză, această ipoteză fiind bazată pe rezultatele studiilor epidemiologice. Existenţa manifestărilor severe de ateroscleroză la pacienţii diabetici poate fi independenta de factorii de risc clasici. La pacienţii cu diabet zaharat s-a observat o frecvenţa crescută a cardiopatiei ischemice şi a altor manifestări aterosclerotice. Accidentele cardiovasculare fatale au fost de 2-4 ori mai frecvente în raport cu pacienţii nediabetici (11,12,13).

Insulinorezistenţa se poate defini ca o scădere a eficacităţii insulinei exprimată prin scăderea utilizării glucozei de către ţesuturi, care la diabetici este cu 30% mai mică decât la nediabetici. Scăderea se face pe seama diminuării consumului glucozei la nivelul ţesutului muscular care este principalul utilizator al glucozei, urmat apoi de ţesutul adipos şi de cel cerebral (14).

La baza insulinorezistenţei, a diabetului zaharat tip 2 şi a aterosclerozei stau mecanisme patogenice comune. În centrul acestei teorii stă acum disfuncţia endotelială. Măsurarea funcţiei endoteliale ca marker timpuriu al aterosclerozei poate reprezenta o provocare pentru medicina actuală.

Secvenţa clasică supraponderalitate-insulinorezistenţă-diabet zaharat este însoţită de disfuncţie endotelială. Adipozitatea duce la dezvoltarea unui status inflamator subclinic, cu creşterea nivelului parametrilor disfuncţiei endoteliale, insulinorezistenţa şi dislipidemie. Ţesutul adipos conţine un mare număr de macrofage care se corelează direct cu gradul obezităţii. Macrofagele sunt modificate morfologic sub forma celulelor gigante şi au un grad înalt de activare cu producerea de citokine.

Adipocitele sunt celule active din punct de vedere secretor. Unele din principalele proteine secretate sunt : adiponectina, leptina, rezistina, adipsina şi visfatina.

Adiponectina este citokina care reglează insulinosensitivitatea, reduce exprimarea moleculelor de adeziune endotelială de tipul ICAM-1 şi VCAM-1. Are şi o acţiune anti-inflamatorie prin inhibarea factorului nuclear care conduce la scăderea sintezei de IL-6.

Leptina are un rol esenţial în reglarea tipului de comportament alimentar prin inhibarea apetitului. Are acţiune antiapoptotică asupra L_T şi reglează proliferarea şi activarea acestora.

Rezistina este produsă de adipocite şi de macrofage, având acţiune proinflamatorie şi conducând la insulinorezistenţă asociată *sepsis*-ului sau a altor stări inflamatorii prin antagonizarea efectelor metabolice ale insulinei (4,15).

Adipozitatea conduce la un status inflamator subclinic şi disfuncţie endotelială datorită secreţiei crescută de leptină, rezistină şi acizi graşi liberi şi a unei concentraţii scăzute de adiponectină.

Inflamaţia şi disfuncţia endotelială conduc la modificări de ateroscleroza în teritoriul macrocirculaţiei. La nivelul microcirculaţiei împiedică reglarea mediată de insulină a recrutării de noi capilare având drept urmare o nutriţie deficitară a celulelor musculare active metabolic. Tulburările de permeabilitate endotelială reduc şi mai mult biodisponibilitatea insulinei şi altor factori nutritivi. În timp aceste modificări duc la insulinorezistenţă şi ulterior la diabet zaharat.

Disfuncţia endotelială se însoţeşte de o disfuncţie a lipoproteinlipazei-insulindependenţă ceea ce conduce la creşterea nivelului trigliceridelor şi la scăderea nivelului HDL-colesterolului (4).

Studiile clinice arată faptul că disfuncţia endotelială conduce la insulinorezistenţă şi diabet zaharat. Date numeroase arată că disfuncţia endotelială precede cu mult insulinorezistenţa şi diabetul zaharat.

OBIECTIVE

Scopul acestui studiu a fost acela de a efectua o analiză comparativă a componentelor sindromului metabolic la pacientul cu infarct miocardic, cu sau fără diabet zaharat asociat.

Este necesar atât un studiu aprofundat al interrelaţiei dintre boala cardiovasculară şi tulburările de glicoreglare exprimate ca prediabet (glicemie *”a jéun”* anormală sau ”toleranţa scăzută la glucoză” determinată în cadrul testului de toleranţă la glucoză oral - TTGO) sau sub formă de diabet cât şi o cunoaştere cât mai exactă a influenţei pe care o pot avea componentele sindromului metabolic în determinismul bolii cardiovasculare. Având aceste informaţii s-ar putea stabili măsuri eficiente de profilaxie primară pentru pacientul care prezintă doar un dezechilibru metabolic dar şi măsuri de profilaxie secundară pentru pacientul cunoscut cu boala cardiacă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a fost format din 82 pacienţi de ambele sexe , cu vârste cuprinse intre 43 şi 86 ani, având în antecedente un infarct miocardic. Un număr de 47 pacienţi erau cunoscuţi şi cu diabet zaharat tip 2.

Criterii de diagnostic pentru infarctul de miocard cronic :

1. modificări electrocardiografice pentru infarctul miocardic cu sau fără unda Q
2. modificări ecocardiografice
3. date anamnestice
4. examenul clinic.

Criterii pentru diagnosticul de diabet zaharat :

1) date anamnestice :
2) date clinice :
3) date biochimice :

- glicemiei *à jeun* - Glicemie > 126 mg/dl
- glicemiei la 2 ore după administrarea de

glucoză în testul TTGO>200 mg/dl

Vârsta pacienţilor incluşi în studiu a fost cuprinsă între 35 şi 86 ani (tab. I).

Grupa de vârstă cel mai frecvent întâlnită a fost cuprinsă între 51-60 ani urmată de grupa de vârstă 71-80 ani. Cea mai mică frecvenţă a bolii a fost întâlnită la pacienţii din grupa de vârstă 31-40 ani.

La pacienţii cu infarct miocardic izolat, grupa de vârstă cea mai frecvent întâlnită (29,7 %) a fost cea cuprinsă între 51-60 ani, urmată apoi în proporţii egale de grupele de vârstă 41-50 ani şi 71-80 ani.

Pentru pacientul cu diabet zaharat tip 2 asociat bolii cardiace ischemice grupa de vârstă cea mai frecvent întâlnită a fost reprezentată de a şasea decadă, un procent de 48,9 % dintre pacienţi având vârsta între 51-60 ani.

Pentru întreg lotul de pacienţi, boala cardiacă ischemică a fost mai frecvent întâlnită la sexul masculin (56,1 % dintre pacienţi) (tab. 2).

Asocierea bolii cardiace cu boala diabetică a fost întâlnită în proporţie de 48,9 % la femei şi într-un procent uşor mai crescut de 51,1 % la bărbaţi, această repartiţie fiind diferită de cea întâlnită la pacienţii cu infarct miocardic izolat la care boala cardiacă predomină la sexul masculin (62,6%).

Pentru pacienţii selectaţi au fost studiate:

- prezenţa dislipidemiei (metoda-spectrofotometrică)
- controlul bolii diabetice (glicemia - metoda Hagedorn-Jensen)
- secreţia de insulină (metoda- chemoluminiscenţa)
- secreţia de Peptid C (metoda- chemoluminiscenţa)
- indicele de insulinorezistenţă (raportul insulinemie/glicemie)
- statusul proinflamator (VSH- metoda Westergren)
- homocisteina (metoda- spectrofotometrie)
- prezenţa obezităţii
- prezenţa hipertensiunii arteriale

PRELUCRAREA STATISTICĂ A DATELOR

Pentru prelucrarea statistică a datelor s-au folosit două programe: *SPSS 16.00* for WINDOWS pentru determinarea frecvenţei; programul S.A.V.C. –statistică, analiza varianţei şi covarianţei folosit la determinarea indicatorilor statistici (abaterea standard, media, variabilitatea) şi testele de semnificaţie Fisher şi Tukey.

Programul S.A.V.C. are la bază un proces iterativ de maximizare a unei funcţii. Tehnicile de calcul variază în funcţie de algoritmul de optimizare ales, dar toate solicită la fiecare ciclu de iteraţie soluţii BLUP, pentru diferite efecte ale modelului. Este necesar un număr mare de iteraţii până se ajunge la convergenţă, dar acest lucru nu poate fi evitat dacă se doreşte o evaluare eficace. De regulă, se acceptă drept criteriu de convergenţă o diferenţă între soluţiile rezultate din ultima şi penultima iteraţie, mai mică de un procent din media valorilor înregistrate la indicatorul respectiv.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Pentru pacienţii selectaţi au fost studiaţi parametrii biochimici menţionaţi anterior. Valorile acestor parametri sunt prezentate în tabelele III, V, VI.

Pentru întreg lotul de pacienţi valoarea glicemiei a fost cuprinsă între 83-299 mg/dl, valoarea medie a acestui parametru fiind de 150 mg/dl iar abaterea standard faţă de valoarea medie având valoarea de 56 mg/dl (tab. III).

Se observa ca atât valoarea medie cât şi valoarea maximă a glicemiei s-au situat cu mult deasupra valorii maxime admise, variabilitatea acestui parametru fiind de 37% .

Un procent de 56,2% dintre pacienţi au prezentat valori ale glicemiei>126 mg/dl. Valorile anormale ale glicemiei, întâlnite frecvent la pacienţii diabetici studiaţi reflectă un dezechilibru al metabolismului glucidic datorat unui control ineficient al bolii dia-

TABELUL I
Vârsta pacienţilor

Valid	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
31-40 ani	1	1.2	1.2	1.2
41-50ani	13	15.9	15.9	17.1
51-60ani	33	40.2	40.2	57.3
61-70ani	13	15.9	15.9	73.2
71-80ani	16	19.5	19.5	92.7
81-90ani	6	7.3	7.3	100.0
Total	82	100.0	100.0	

TABELUL II
Sexul pacienţilor

Valid	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
1.00	36	43.9	43.9	43.9
2.00	46	56.1	56.1	100.0
Total	82	100.0	100.0	

1=sex feminin şi 2=sex masculin

betice prin dietă sau tratament medicamentos.

Testele de semnificaţie Fisher şi Tukey au arătat prezenţa unei diferenţe semnificative între cele două categorii de pacienţi pentru acest parametru ceea ce subliniază dificultatea menţinerii unor valori normale ale glicemiei la pacienţii studiaţi.

Un alt parametru studiat la pacientul diabetic a fost hemoglobina glicozilată HbA_1C care reflectă valorile glicemiei pe o perioadă de 3 luni anterior determinării.

S-a efectuat determinarea HbA_1C pentru un număr de 34 pacienţi diabetici. Acest parametru a variat în limite largi de la 5%, procent care corespunde unui diabet zaharat complet echilibrat până la 13,2%, valoare care denotă un dezechilibru metabolic major şi prelungit Valori ale HB1c cuprinse intre 7,47% şi 8,28% au fost cel mai frecvent întâlnite iar valoarea medie a HbA_1C a fost de 7,63%, ceea ce arată un control ineficient al bolii pentru pacienţii diabetici incluşi în studiu.(tab. III, V, VI)

Se constata ca testele Fisher şi Tukey nu au relevat existenta unei diferenţe semnificative între pacienţii incluşi în studiu, pentru acest parametru.

Aprecierea secreţiei pancreatice de tip endocrin s-a realizat prin determinarea valorilor plasmatice ale insulinei şi ale peptidului C.

Concentraţia insulinei plasmatice a fost determinată pentru un număr de 74 pacienţi. Valorile obţinute s-au situat între 2 μU/ml şi 57 μU/ml, ceea ce arată o mare variabilitate a secreţiei (V=105%) (tab. III).

Se constată că un procent de 50% dintre pacienţi au avut valori ale insulinemiei situate sub limita normala în timp ce un procent de 9,3% pacienţi au prezentat valori ale insulinemiei situate deasupra limitei superioare a acestui parametru.

TABELUL III

Valorile medii şi variabilitatea indicatorilor studiaţi pentru întreg lotul de pacienţi

SPECIFICARE	n	Valori normale	$\overline{X}$	$\pm s\,\overline{x}$	s	V%	Minim	Maxim
GLICEMIE	82	60-100 mg/dl	150.34	6.226	56.379	37.5	83	299
HBA1C	34	6%	7.67	0.289	1.684	22	5	13.2
INSULINA	74	6-26µ U.I./ml	11.1	1.355	11.657	105	2	57
PEPTID C	74	1,1-3,3 ng/ml	3.16	0.306	2.635	83.4	0.46	12.9
RAPORT I/G	74	>6	8.95	1.312	11.283	126	0.78	55.84
COLESTEROL	82	140-200 mg/dl	205.71	5.296	47.954	23.3	109	299
H.D.L.COL.	81	= 40 mg/dl	43.99	1.329	11.962	27.2	13	81
L.D.L.COL.	81	62-155 mg/dl	123.35	3.276	29.481	23.9	63	199
TRIGLICERIDE	82	50-150 mg/dl	183.02	16.438	148.855	81.3	45	1166
VSH	76	1-10 mm/h	21.74	2.265	19.744	90.8	2	150
PCR	30	8,2 mg/dl	18.93	1.765	9.666	51.1	2.36	47
HOMOCISTEINA	30	5-15 µmol/l	18.54	1.093	5.985	32.3	2.4	26.1
GGT	59	20 ui/l	46.49	3.764	28.91	62.2	14	154

TABELUL IV

Teste de semnificaţie – Glicemie

Testul Fisher: 77.0759 (F) > F0.001 (1; 80) 11,97 * f. s.**

Testul Tukey:

Indicatorul1	**Indicatorul2**	**Dif.med.**	**Q1**	**Q2**	**W1**	**W2**	**Semnificatia**	**Pragul**
Glicemie_1	Glicemie_0	78.88	2.8	3.7	17.88	23.7	semnificativa	0.01

Valorile situate sub limita inferioară a normalului (<6 µU/ml) se explică prin prezenţa diabetului zaharat caracterizat prin deficitul secreţiei de insulină de diferite grade, în funcţie de vechimea diabetului.

Valorile mai mari decât limita superioară (> 26 µU/ml) se explică prin prezenţa insulinei exogene administrată la pacientul diabetic la care rezervele de insulină sunt reduse şi este necesară terapia cu insulină (diabet zaharat 2 insulinonecesitant).

Valoarea plasmatică a peptidului C reprezintă o imagine fidelă a secreţiei de insulină.

Utilitatea practică a determinării peptidului C constă în evaluarea precisă a rezervei funcţionale pancreatice la pacientul diabetic aflat la limita dintre tipul 1 şi tipul 2 de diabet sau la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 insulino-dependent care ajung în acest stadiu după mai mulţi ani de tratament cu antidiabetice orale.

Pentru 74 dintre pacienţii incluşi în studiu s-au determinat valorile plasmatice ale peptidului C în condiţii bazale. S-a constatat ca, pentru întreg lotul, exista o mare variabilitate (V=83,5%) a acestor valori care au fost cuprinse între 0,469 ng/ml şi 12,9 ng/ml.

Pentru pacienţii cu diabet zaharat, variabilitatea a fost mai redusă (V=70,5%) iar valoarea maximă a concentraţiei plasmatice a peptidului C a fost de 9,3 ng/ml, mai scăzută faţă de pacienţii nediabetici.

Această variabilitate a secreţiei de peptid C este în concordanţă cu variabilitatea se-

TABELUL V

Valorile medii şi variabilitatea indicatorilor studiaţi pentru pacienţii cu infarct miocardic

SPECIFICARE	n	Valori normale	$\overline{X}$	±s $\bar{x}$	s	V%	Minim	Maxim
GLICEMIE	37	60-100 mg/dl	107.05	3.203	19.484	18.2	83	181
HBA1C	2	6%	6.85	0.85	1.202	17.55	6	7.7
INSULINA	30	6-26µ U.I./ml	12.76	2.336	12.792	100.3	2	49.7
PEPTIDUL C	30	1,1-3,3 ng/ml	4.09	0.613	3.356	82.16	0.53	12.9
RAP.I/G	30	>6	12.63	2.51	13.749	108.9	1.78	55.84
COLESTEROL	37	140-200 mg/dl	189	8.025	48.814	25.83	109	293
H.D.L.COL	36	= 40 mg/dl	43.22	2.285	13.712	31.72	13	81
L.D.L.COL	36	62-155 mg/dl	120.03	5.154	30.926	25.77	65	199
TRIGLICERIDE	37	50-150 mg/dl	139.11	11.69	71.109	51.12	45	312
VSH	34	1-10 mm/h	19.62	4.466	26.043	132.8	4	150
PCR	7	8,2 mg/dl	15.93	3.218	8.513	53.45	3	28.4
HOMOCISTEINA	7	5-15 µmol/l	21.56	1.601	4.235	19.64	15.8	26.1
GGT	25	20 ui/l	41.6	5.632	28.159	67.69	15	139

creţiei de insulină a celulelor ß pancreatice. (tab. V, VI)

Funcţia secretorie a acestor celulelor β-pancreatice prezintă un deficit la pacienţii diabetici.

Testele de semnificaţie calculate pentru peptidul C au arătat prezenţa unei diferenţe semnificative între cele 2 categorii de pacienţi, ceea ce subliniază încă o dată prezenţa unui deficit al sintezei şi secreţiei de insulină şi respectiv de peptid C atât la pacientul coronarian cu diabet zaharat cât şi la pacientul cu infarct miocardic non--diabetic.

Insulinorezistenţa, caracteristică diabetului poate fi pusă în evidenţă prin mai multe metode. Una din metode constă în calcularea raportului dintre insulinemia plasmatică (μU/ml) şi glicemie (mg/dl).

În mod normal, acest raport are valorile limită între 6 şi 7. În diabetul zaharat tip 2, raportul scade sub 6, situându-se adesea între 3 şi 5.

Pentru 74 dintre pacienţii incluşi în studiu au fost determinate valorile insulinemiei bazale plasmatice şi ale glicemiei *“à jeun”*. S-a calculat ulterior raportul dintre insulinemia plasmatică şi glicemie.

Pentru întreg lotul de pacienţi, valoarea acestui raport a prezentat o mare variabilitate (126%), fiind cuprinsă între 0,78 şi 55,84, cu o valoare medie de 8,95 (tab. III).

La pacienţii fără diabet zaharat manifest, valoarea minimă a acestui raport a fost de 1,78, deci o valoare scăzută faţă de limitele normale 6-7. Această valoare arată prezenţa unui grad de insulinorezistenţă la pacienţii cu infarct miocardic fără diabet zaharat. Aceşti pacienţi se află într-un stadiu în care secreţia de insulină este suficientă pentru a compensa creşterea valorilor glicemiei, astfel încât să nu apară hiperglicemia *„à jeun”* dar prezintă riscul de apariţie a bolii diabetice.

Pentru pacientul cu diabet zaharat diagnosticat, raportul calculat a avut o valoare minimă de 0,78, ceea ce arată un grad mai înalt de insulinorezistenţă faţă de pacienţii cunoscuţi doar cu boala cardiacă ischemică, non-diabetici. Valoarea maximă a indicelui de insulinorezistenţa a fost de 44,19, ceea ce demonstrează prezenţa unei mari varia-

TABELUL VI

Valorile medii şi variabilitatea indicatorilor pentru pacienţii cu diabet zaharat

SPECIFICARE	n	Valori normale	$\overline{X}$	$\pm s\ \bar{x}$	s	V%	Minim	Maxim
GLICEMIE	45	60-100 mg/dl	185.9	7.702	51.668	27.789	102	299
HBA1C	32	6%	7.73	0.302	1.711	22.147	5	13.2
INSULINA	44	6-26μ U.I./ml	9.97	1.631	10.821	108.576	2	57
PEPTID C	44	1,1-3,3 ng/ml	2.53	0.269	1.786	70.587	0.46	9.3
RAP.I/G	44	>6	6.44	1.286	8.529	132.445	0.78	44.19
COLESTEROL	45	140-200 mg/dl	219.4	6.422	43.081	19.632	111	299
H.D.L.COL	45	= 40 mg/dl	44.6	1.562	10.476	23.489	23	70
L.D.L.COL	45	62-155 mg/dl	126	4.225	28.341	22.493	63	176
TRIGLICERIDE	45	50-150 mg/dl	219.1	27.365	183.57	83.771	70	1166
VSH	42	1-10 mm/h	23.45	1.955	12.667	54.011	2	54
PCR	23	8,2 mg/dl	19.84	2.082	9.984	50.327	2.36	47
HOMOCISTEINA	23	5-15 μmol/l	17.62	1.295	6.209	35.241	2.4	26.1
GGT	34	20 ui/l	50.09	5.032	29.341	58.578	14	154

bilităţi a valorilor acestuia (V=132%) şi la pacientul diabetic. Aceasta variabilitate se datorează atât deficitului secreţiei insulinice cât şi dificultăţii de echilibrare a bolii diabetice.

Din analiza tabelelor cu testele de semnificaţie statistică, se observă că atât testul Fisher cât şi testul Tukey arată o diferenţă semnificativă între cele două grupe de pacienţi în aprecierea indicelui de insulinorezistenţă.

Diferenţa existentă între cele două categorii de pacienţi este motivată de faptul că la pacientul diabetic există atât un deficit al insulinosecreţiei, cât şi un grad înalt de insulinorezistenţă periferică a ţesutului, în timp ce la pacientul cu boală coronariană non-diabetic insulinorezistenţa poate fi absentă sau redusă.

Indicele de insulinorezistenţă a prezentat valori scăzute pentru un număr mare de pacienţi cu diabet zaharat, procentul acestora fiind de 71%. Aceşti pacienţi vor avea un risc crescut de producere a complicaţiilor cardiovasculare.

Un număr de 31 pacienţi au fost diagnosticaţi cu sindrom metabolic pe baza prezenţei a cel puţin 3 din cele 5 criterii de diagnostic stabilite pentru această tulburare metabolică (16).

Dintre componentele sindromului metabolic cea mai frecvent întâlnită a fost dislipidemia (prezentă la 79% dintre pacienţi) urmată de obezitate (prezentă la 30% dintre pacienţi).

La pacientul cu infarct miocardic şi diabet zaharat tip 2 asociat, fiecare din cele 3 componente a fost mai frecvent întâlnită fată de pacientul diagnosticat doar cu infarct miocardic.

Dintre cele 3 tipuri de dislipidemie, hipercolesterolemia izolată şi hipertrigliceridemia izolată au fost întâlnite în proporţii egale (57,3%), fiind mai frecvente în comparaţie cu dislipidemia mixtă prezentă la 37,8% dintre pacienţi.

Pentru pacienţii cu diabet zaharat tip 2, dislipidemia mixtă a predominat (86% pacienţi) faţa de hipercolesterolemia izolata (71% pacienţi) şi hipertrigliceridemia izolată (66% pacienţi) ceea ce nu concordă cu datele din literatură conform cărora dislipidemia tipică în diabet este reprezentată de hipertrigliceridemie (16,17).

Pentru fracţiile colesterolului valori patologice ale LDL-colesterolului au predominat la pacienţii care aveau asociată şi boala diabetică.

Valorile patologice ale fracţiei HDL--colesterol au fost frecvent întâlnite la pacienţii diagnosticaţi doar cu infarct miocardic, non-diabetici deşi valorile scăzute ale acestei fracţii a colesterolului sunt caracteristice diabetului zaharat (18).

A fost apreciat status-ul proinflamator şi s-au constatat valori crescute ale VSH şi ale PCR-hs, mai frecvent la pacienţii cu infarct miocardic şi diabet zaharat asociat fată de pacienţii cu infarct miocardic, fiind cunoscut faptul că pacientul cu obezitate (considerată ca o componentă a sindromului metabolic) prezintă frecvent un status proinflamator (16).

Homocisteina, ca factor de risc independent pentru procesele de ateroscleroză a prezentat valori crescute la 51,11% dintre pacienţii diabetici şi la 18,92% dintre pacienţii fără tulburări de glicoreglare (19,20). Un alt factor de risc, independent, este reprezentat de GGT. Valori anormale ale acestui parametru s-au constatat la un procent de 75% dintre pacienţii cu diabet zaharat.

CONCLUZII

Boala cardiovasculară a fost prezentă în mod frecvent la vârste înaintate atât pentru pacientul diabetic cât şi pentru pacientul fără tulburări de glicoreglare.

Cardiopatia ischemică a fost mai frecvent întâlnită la sexul masculin. Dacă aceasta se asociază cu diabetul zaharat dispare diferenţa dintre cele două sexe în ceea ce priveşte frecvenţa de apariţie a infarctului de miocard.

La pacienţii diabetici studiaţi au fost întâlnite frecvent valorile anormale ale glicemiei şi ale hemoglobinei glicozilate.

În mod normal, prin dietă şi tratament corect efectuat se poate realiza un control eficient al bolii diabetice cu menţinerea unor valori ale glicemiei în limitele admise.

Analizând datele obţinute în practică se constată dificultatea obţinerii unui echilibru metabolic fie datorită lipsei de complianţă a pacientului, fie datorită unui tratament inadecvat sau în doze insuficiente. Se impune astfel o educaţie mai atentă a pacientului pentru a menţine o dietă adecvată, un control mai frecvent efectuat la Cabinetul de Diabet şi Boli de Nutriţie pentru supravegherea valorilor glicemiei şi pentru stabilirea unui tratament antidiabetic corect precum şi autocontrolul pacientului diabetic efectuat la domiciliu.

Starea de insulinorezistenţă poate fi depistată înainte ca toleranţa la glucoză să scadă iar identificarea acestei stări are semnificaţia unui risc crescut pentru diabetul zaharat tip 2.

Această ipoteză stă la baza profilaxiei bolii diabetice dar pentru a stabili un tratament medicamentos atunci când boala s-a instalat este necesară cuantificarea insulinorezistenţei şi a secreţiei de insulină.

Un număr mare de pacienţi (38%) au prezentat criteriile necesare pentru diagnosticul sindromului metabolic, dintre componentele acestuia cea mai frecvent întâlnită fiind dislipidemia urmată de obezitate.

Tulburările metabolice caracteristice sindromului metabolic au fost mai frecvent întâlnite la pacientul cu boală cardiovasculară asociată cu diabetul zaharat

Se poate concluziona că atât diabetul zaharat cât şi sindromul metabolic, caracterizate prin prezenţa insulinorezistenţei se constituie ca factori de risc majori pentru apariţia fenomenului de ateroscleroză şi a bolii coronariene. Prin regim igieno-dietetic adecvat şi prin tratament medicamentos se poate evita apariţia aterosclerozei sau poate fi încetinită progresia acesteia.

BIBLIOGRAFIE

1. Ginghină C, Marinescu M, Dragomir D. *Îndreptar de diagnostic şi tratament în infarctul miocardic acut*. Bucureşti : Ed. Infomedica, 2002, 7-35, 329-349.
2. Gherasim L. *Medicină internă, Bolile cardiovasculare şi metabolice*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1996, 641-726, 1208-1214, 1298-1306.
3. Braunwald E. *Heart Disease, A Text Book of Cardiovascular Medicine*. 5th edition. Philadelphia : M.A.S.T., 1997, 1126-1161, 1184-1289.
4. Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vane JR. Differential formation of prostacyclin by layers of the arterial wall : An explanation for the antithrombotic properties of vascular endothelium. *Tromb Res* 1977 ; 11 : 323-328.
5. Von Rokitanscki C. *A Manual of Pathological Anatomy.* Vol. 4. London : The Sydenham Society. 1852.
6. Duguid JB. Trombosis as a factor în the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *J Pathol Bacteriol* 1946 ; 58 : 207-212.
7. Armstrong ML, Warner ED, Conner WE. Regression of coronary atheromatosis în rhesus monkeys. *Circ Res* 1970 ; 27 : 59-65.
8. Wissler R, Vesselinovitch D. Studies of regression of advanced atherosclerosis în experimental animals and man. *Ann NY Acad Sci* 1976 ; 275 : 363-366.
9. Clarkson TB, Bond MG, Bullok BC et al. A study of atherosclesosis regresion în Macaca mulatta v Changes în abdominal aorta and carotid and coronary arteries from animals with atherosclerosis induced for 38 month and than regressed for 24 or 48 month at plasma cholesterol concentration of 300 or 200 mg/dl. *Exp Mol Pathol* 1984 ; 41 : 96-101.
10. Owens GK. Role of alteration în the differentiate state of smooth muscle cell în atherogenesis. In : Fuster V, Ross R, Topol EJ editors. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease.* Philadelphia : Lippincott Raven, 1996, 401-420.
11. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease în subject with type 2 diabetes and în nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 ; 399 : 229-234.
12. Kamel WB, Mg Gee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1996 ; 241 : 2035-2038.
13. Laako M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease în diabetes. *Diabetes Rev* 1997 ; 5 : 294-315.
14. Haffner SM. Impaired glucose tolerance, insulinoresistance and cardiovascular disease. *Diab Med* 1997 ; 14 Suppl. 3 : 12-18.
15. Berger AC, Boeuwkes R. Rupture of coronary vasa vasorum as a trigger of acutte myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990 ; 66 : 41 G.
16. Rosano GMC. *Diabetes and Cardiovascular Disease*. Wolters Kluwer Health, 2006, 32-46.
17. Graham IM, Ralph BD, Agostino S. *Managing Cardiovascular Risc*. Oxford : Clinical Publishing, 2007, 11-35.
18. Holvoet P, Nancy JS, Schreiner RJ et al. The relationship between oxidized LDL- cholesterol and other cardiovascular risk factors and subclinical CVD în different etnic groups ; The Multi-Etnic Study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007 ; 194 : 245-252.
19. Robinson K, Mayer E, Jacobsen DW. .Homocysteine and coronary artery disease. *Clev Clin J Med* 1994 ; 61 : 438-445.
20. Mayer E, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 27 : 517-522.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

PREVALENŢA ŞI PREDICŢIA LEZIUNILOR CORONARIENE SEMNIFICATIVE LA PACIENŢII VALVULARI PROPUŞI PENTRU ÎNLOCUIRE VALVULARĂ

Rodica Radu, L. Lucaci, Cătălina Arsenescu-Georgescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Institutul de Boli Cardiovasculare „G.I.M. Georgescu" Iaşi

PREVALENCE AND PREDICTION OF SIGNIFICANT CORONARY ARTERY LESIONS IN PATIENTS WITH VALVULAR HEART DISEASES REQUIRING SURGERY (Abstract): **Aim**: First to estimate the prevalence of significant coronary artery narrowings in patients suffering from valvular heart diseases requiring surgery and second to assess the parameters able to predict significant coronary stenoses in those patients. **Material and methods**: Retrospective study of a group consisting of 92 patients (29 female, 63 male, mean age 61±7.15 years) with coronary angiography carried out before surgical valve correction. Patients having ischemia-related mitral regurgitation were excluded from the study. Significant coronary artery stenosis was defined as a luminal narrowing of an epicardial artery of at least 50%. Anginal pain and cardiovascular risk factors were ascertained therewith. **Results**: Significant coronary artery stenoses were found in 24% of all patient enrolled in the study, their prevalence in the subgroup with aortic valve disease (alone or associated with mitral valve disease) and in the subgroup with isolated mitral valve disease being similar (31.8% vs. 21.4%, p=0.2). The anginal chest pain, increased waist circumference and a host of at least 3 conventional cardiovascular risk factors were the elements best correlated with the presence of significant coronary narrowings. **Conclusions**: Both Romanian patients and patients from industrialized countries afflicted with valvular heart diseases have similar prevalence of coronary heart disease. The prevalence tends to increase in patients with abdominal obesity and in those with many risk factors, diabetes mellitus being the most frequently encountered traditional risk factor. Renal function impairment might represent a predictive marker for coronary heart disease in valvular patients. **Key words**: VALVES, CORONARY ARTERY DISEASE, RISK FACTORS, SURGERY

Ateroscleroza coronariană coexistă în multe cazuri cu valvulopatiile mitrale şi aortice dar criteriile optime de diagnostic la aceşti pacienţi nu sunt bine stabilite. Detecţia stenozelor coronariene semnificative la valvularii care urmează să fie supuşi unei intervenţii chirurgicale de înlocuire valvulară aduce un scor de risc operator suplimentar datorită necesitaţii de a realiza concomitent cu protezarea valvulară, în aceeaşi şedinţă operatorie, şi a revascularizaţiei miocardice prin *by-pass* aorto-coronarian (1).

Incidenţa şi prevalenţa bolii coronariene în populaţia generală se pot estima pe baza vârstei, a sexului şi a factorilor de risc cardiovascular. La pacienţii valvulari prevalenţa leziunilor coronariene se determină folosind aceleaşi variabile. De multe ori simptomele şi/sau semnele de ischemie miocardică sunt "mascate" de cele ale valvulopatiei. Angina (durerea toracică ischemică) poate avea cauze multiple, non-coronariene: dilatarea ventriculului stâng (VS.), creşterea stres-ului parietal, îngroşarea pereţilor VS cu ischemie subendocardică (2) şi/sau hipertrofia ventriculului drept (3).

Ca urmare, la pacienţii cu valvulopatii severe angina este un indicator mai puţin specific de afectare coronariană decât în populaţia generală.

La pacientul tânăr, sub 40 ani, cu stenoză aortică severă angina face parte din tabloul clinic chiar dacă arterele coronare sunt normale Prevalenţa bolii coronariene la aceşti pacienţi este totuşi de pană la 5% chiar în absenţa oricărui factor de risc (4) . La polul opus se situează pacientul vârstnic, cu stenoză aortică severă, la care angina este expresia leziunilor coronariene semnificative, boala coronariană având o prevalenţă de 40-50% la cei cu angină tipică, de 25% la cei cu angină atipică şi de 20% la cei fără angină (5–9). Prevalenţa bolii coronariene este mai mică la pacienţii cu insuficienţă aortică (10) şi încă mai mică la pacienţii cu stenoză mitrală (20%) faţă de cei cu valvulopatii aortice (11,12), probabil datorită faptului că aceştia sunt de obicei mai tineri iar în cazul stenozelor mitrale sunt afectate preponderent persoanele de sex feminin. Asocierea bolii coronariene cu insuficienţa mitrală non-ischemică (post-reumatismală sau degenerativă) este de asemenea mică până la vârsta de 45 de ani (13).

Ţinând cont de dificultăţile de diagnostic neinvaziv şi de particularităţile epidemiologice ale bolii coronariene la pacienţii valvulari, s-au elaborat ghiduri de practică în care sunt enumerate indicaţiile efectuării coronarografiei la pacienţii valvulari, ca parte a evaluării înaintea protezării valvulare (1).

În acest studiu ne-am propus să evaluăm prevalenţa leziunilor coronariene semnificative şi să determinăm factorii care sunt mai frecvent asociaţi cu afectarea coronariană la pacienţii autohtoni cu valvulopatii cu indicaţie de înlocuire valvulară şi care au avut explorare coronarografică preoperatorie.

MATERIAL ŞI METODĂ

În intervalul de timp cuprins între ianuarie şi decembrie 2007 (12 luni) 92 de pacienţi au fost adresaţi laboratorului de cateterism cardiac din instituţia noastră, pentru efectuarea coronarografiei înainte de intervenţia chirurgicală de înlocuire valvulară planificată. La aceşti pacienţi am realizat un studiu retrospectiv, pe baza datelor din foile de observaţie, din care am extras datele demografice şi factorii de risc cardiovascular tradiţionali (fumat, hipertensiune arterială, hiperlipoproteinemie, diabet zaharat). Am reţinut prezenţa durerilor cu caracter anginos, existenţa unor asocieri mai frecvente cu boala coronariană (cum sunt hipertrofia ventriculului stâng, calcificările valvulare aortice şi boala renală) şi de asemenea am notat rezultatele coronarografiilor.

Statutul de fumător a fost afirmat atât la pacienţii care s-au declarat activi în momentul anamnezei cât şi la cei care au declarat oprirea fumatului de mai puţin de 10 ani, având în vedere că revenirea la nivelul de risc cardiovascular al unui nefumător se obţine după o perioadă de minimum 10 ani de la oprirea acestui obicei.

Hipertensiunea arterială (HTA) a fost afirmată la pacienţii care aveau deja acest diagnostic în antecedente şi/sau urmau un tratament antihipertensiv şi la cei la care s-a diagnosticat HTA pe parcursul internării (prin ABPM sau prin cel puţin 2 măsurători pe parcursul a 24 ore cu valori =140/90 mmHg la pacienţii nediabetici sau ?130/85 mmHg la pacienţii diabetici).

Hiperlipoproteinemia a fost afirmată la acei pacienţi care indiferent de valorile lipidogramei la internare afirmau în antecedente diagnosticul şi urmau un regim şi/sau un tratament hipolipemiant şi la cei care aveau cel puţin unul din următoarele: colesterol total =200 mg%, $\mathrm{HDL}_{\text{bărbaţi}} < 40$ mg%, $\mathrm{HDL}_{\text{femei}} < 50$ mg%, trigliceride =150 mg%.

Diabetul zaharat a fost afirmat la pacienţii care urmau deja un tratament (cu medicaţie orala sau cu Insulină) şi la cei a căror glicemie “à jeun” la doua determinări a fost =110 mg%. În clinica noastră se măsoară de rutină perimetrul abdominal pentru depistarea obezităţii de tip central (abdominală), între marginea inferioară a coastelor şi creasta iliacă, pe linia ombilicală, la sfârşitul unui expir normal. Valorile care exprimă cel mai mare risc cardiovascular sunt: la femei >88 cm şi la bărbaţi >102 cm (14).Hipertrofia ventriculului stâng (HVS) a fost apreciată pe baza ecocardiografiei transtoracice 2D şi afirmată atunci când grosimea septului interventricular ± cea a peretelui posterior al VS erau peste 12 mm.

Parametrii unei funcţii renale scăzute au fost: creatinina >1,2 mg% şi/sau *Clearance*-ul creatininei <80 mL/min (calculat prin formula COCKCROFT şi GAULT). Pe baza rapoartelor de coronarografie, leziunile coronariene apreciate ca semnificative au fost cele care reduceau lumenul coronarian cu cel puţin 50%.

Analiza statistică a datelor rezultate s-a făcut prin testele *t-Student* şi χ^2 iar semnificaţia statistică s-a afirmat pentru o valoare a $p \leq 0,05$.

REZULTATE

Cei 92 de pacienţi studiaţi au avut vârste cuprinse între 41 şi 78 de ani (medie 61,5± 7,15), majoritatea bărbaţi (68,5%) şi cei mai mulţi provenind din mediul urban (64%). 22 de subiecţi (24%) aveau valvulopatie mitrală izolată, de tip stenoză sau boală mitrală, în toate cazurile de cauză reumatismală. 56 de subiecţi (61%) aveau valvulopatie aortică izolată, de tip stenoză sau dublă leziune, etiologia fiind de această dată fie congenitală (bicuspidie aortică), fie reumatismală, fie degenerativă. 14 subiecţi (15%) asociau atât valvulopatie mitrală cât şi aortică, ambele cu indicaţie de înlocuire valvulară, în toate cazurile etiologia fiind reumatismală (tab. I).

La 22 din totalul subiecţilor valvulari studiaţi (24%) coronarografia a arătat prezenţa leziunilor coronariene semnificative, majoritatea dintre ei fiind pacienţi cu valvulopatie aortică: 14(63,6%) valvulopatie aortică , 7(31,8%) valvulopatie mitrală, şi 1 pacient (4,5%) asociind valvulopatie mitrală şi aortică. Dar valvulopatiile aortice au predominat şi în lotul celor 70 de pacienţi fără leziuni coronariene semnificative (60%), astfel încât nu sunt diferenţe semnificative între cele două loturi din punct de vedere al valvei afectate (tab. II). Durerea toracică (cu caracter anginos) a fost mai frecventă la pacienţii din lotul cu leziuni coronariene (32,8% *vs.* 77,3% p=0,03). Deşi fumătorii au fost mai mulţi în lotul de "coronarieni" (50% *vs.* 38,6%) diferenţa nu este semnificativă. Acelaşi rezultat l-am obţinut şi pentru indicele de masă corporală (IMC)>25 kg/m^2, hiperlipoproteinemie, HTA şi diabet zaharat. Prin comparaţia lor între cele două loturi, nici unul din aceşti factori de risc nu a atins semnificaţia statistică.

Dacă am apreciat riscul cardiovascular prin cumulul de factori de risc "tradiţionali" (respectiv fumat, HTA, diabet zaharat şi hiperlipoproteinemie), semnificaţia statistică a diferenţei dintre cele 2 loturi apare atunci când pe pacient se adună minimum 3 factori de risc. Circumferinţa abdominală crescută, ca dovadă a prezenţei grăsimii ectopice viscerale, intraabdominal, este un factor de risc cardiovascular recunoscut şi uşor de măsurat. Acest parametru a fost peste valorile "protectoare" la mai mulţi dintre pacienţii cu leziuni coronariene severe (91% *vs.* 44% p=0,05). Hipertrofia VS şi calcificările valvei aortice se întâlnesc frecvent la pacienţii coronarieni dar nu au fost asocieri caracteristice pentru pacienţii valvulari cu leziuni coronariene semnificative, existând şi la cei fără stenoze coronariene semnificative. Atât valoarea absolută a creatininei plasmatice cât şi clearence-ul creatininei s-au corelat cu prezenta leziunilor coronariene atunci când au fost anormale, exprimând scăderea funcţiei renale asociată mai frecvent cu stenozele severe ale arterelor coronare.

TABELUL I

Caracteristici generale ale lotului total de subiecţi (N)

Total pacienţi valvulari*	N=92 pacienţi	**p**
Vârsta (medie±SD)	41-78 (61,5±7,15)	
F/B	29 (31,5%)/63 (68,5%)	0,003
Mediu U/R	59/33	0,02
VM	22 (24%)	
VAo	56 (61%)	
VM+VAo	14 (15%)	
Coronarografie cu leziuni semnificative	22 (24%)	

* s-au exclus pacienţii cu insuficienţă mitrală ischemică; VM-valvulopatie mitrală; VAo-valvulopatie aortică; VM+VAo-valvulopatie mitrală şi aortică.

TABELUL II

Tablou comparativ între pacienţii fără leziuni coronariene semnificative (N 1) şi pacienţii cu leziuni coronariene semnificative (N 2)

	N 1 (70 pacienţi)	**N 2 (22 pacienţi)**	**p**
Vârsta (medie±SD)	41-78 (60,7±8,73)	47-77 (63,9±8,41)	0,14
Sex F/B	25(35,7%)/45(64,3%) (p=0,05)	4(18,2%)/18(81,8%) (p=0,01)	0, 24/0,5
Valva M	15 (21,4%)	7 (31,8%)	0,44
Ao	42 (60%)	14 (63,6%)	0,9
M+Ao	13 (18,6%)	1 (4,5%)	0,15
AHC	9 (12,8%)	2 (9%)	0,6
Durere anginoasă	23 (32,8%)	17 (77,3%)	**0,03**
IMC>25 kg/m^2	41 (58,6%)	15 (68,2%)	0,7
Circumferinţa abdominală*	27 (38,6%)	18 (82%)	**0,05**
Fumat	27 (38,6%)	11 (50%)	0,5
Dislipidemie	52 (74%)	17 (77%)	0,9
Diabet zaharat	8 (11,4%)	7 (31,2%)	0,06
HTA	22 (31,4%)	10 (45,4%)	0,4
HVS	50 (71,4%)	12 (54,5%)	0,5
Calcificări	42 (60%)	15 (68%)	0,7
Creatinina>1,2 mg%	10 (14,3%)	10 (45,5%)	**0,02**
Clearance creatinină<80**	23 (32,8%)	16 (72,7%)	**0,05**
FR ? 1***	58 (82,8%)	19 (86,3%)	0,9
FR ? 2***	29 (41,4%)	15 (68,2%)	0,2
FR ? 3***	8 (11,4%)	9 (41%)	**0,01**

*Circumferinţa abdominală = 88 cm la femei, =102 cm la bărbaţi.

**mL/min, calculat după formula COCKCROFT şi GAULT:

Clearance creatinină = (140-vârsta) x greutate(kg) / (creatinina (mg%) x 72) (x 0.85 pentru femei)

***FR= factorii de risc "tradiţionali": fumat, HTA, DZ, DLP.

DLP (dislipidemie); IMC (indicele de masă corporală) IMC=greutatea (kg)/înălţime^2(m^2)

DISCUŢII

Pacienţii studiaţi au avut o vârstă medie de peste 60 de ani, reprezentând o categorie de populaţie la care incidenţa şi prevalenţa bolii coronariene sunt mai mari. La aceste vârste tinde să se egalizeze riscul vascular între bărbaţi şi femei (postmenopauza). Din acest motiv faptul că în lotul studiat au fost mai mulţi bărbaţi decât femei nu afectează semnificaţia rezultatelor obţinute. Prevalenţa leziunilor coronariene semnificative la pacienţii valvulari cu indicaţie de înlocuire valvulară din lotul studiat a fost de 24%. Este un rezultat "bun" dacă ne raportăm la prevalenţa din ţările industrializate (4).

Analizând rezultatele obţinute, observăm că un element important de predicţie a unei coronaropatii semnificative la pacientul cu valvulopatie severă rămâne durerea anginoasă. Din păcate este un element subiectiv iar clasificarea unei dureri toracice ca tipic/probabil anginoasă ţine de abilitatea medicului în realizarea anamnezei precum şi de nivelul de educaţie al pacientului. Prezenţa anginei este mai importantă la pacientul cu valvulopatie mitrală, la care durerea semnalează cu mai multă precizie prezenţa bolii coronariene decât la pacientul cu valvulopatie aortică la care angina poate avea şi mecanisme non-coronariene. În ghidul Societăţii Europene de Cardiologie (1) coronarografia preoperatorie se recomandă dacă există cel puţin un factor de risc cardiovascular. Constatăm că la pacienţii noştri valvulari prezenţa unui singur factor de risc nu a prezis leziunile coronariene semnificative. Pacienţi din ambele loturi au avut în mod egal câte unul sau doi factori de risc. Cumularea a trei factori de risc cardiovascular "tradiţionali" ar fi un criteriu mai restrictiv dar cu mai mare sensibilitate pentru depistarea leziunilor coronariene semnificative. Obezitatea de tip central este foarte frecventă în populaţia studiată (49%). Chiar şi în lotul cu coronare fără leziuni semnificative mai mult de o treime din subiecţi aveau circumferinţa abdominală crescută. Aceasta s-a corelat cu prezenţa stenozelor coronariene mult mai bine decât IMC (kg/m^2), care poate fi normal la un pacient cu exces de grăsime abdominală "activă" şi deci cu un risc cardiovascular crescut. Circumferinţa abdominală (şi nu IMC) este şi factor de risc şi componentă a sindromului metabolic.

Ateroscleroza care afectează concomitent arterele coronare şi pe cele renale, precum şi nefroangioscleroza cauzată de unii factori de risc cardiovascular (HTA, diabet zaharat) justifică asocierea frecventă a bolii coronariene cu semnele de alterare funcţională renală. La pacienţii valvulari cum sunt cei cu stenoze severe (aortică sau mitrală) debitul sistolic aortic este redus, ceea ce duce la hipoperfuzie renală, determinând creşterea retenţiei azotate şi scăderea *clearence*-ului creatininei. Chiar şi cu aceasta justificare, leziunile coronariene semnificative s-au asociat mai frecvent cu semne de scădere a funcţiei renale, care îşi păstrează şi la valvularii cu boală coronariană aceeaşi valoare predictivă ca şi la non-valvularii cu boală coronariană.

CONCLUZII

La pacienţii valvulari autohtoni cu indicaţie de protezare valvulară prevalenţa leziunilor coronariene semnificative este asemănătoare cu cea din ţările industrializate. Şansele de a depista leziuni coronariene care să necesite revascularizaţie miocardică cresc odată cu prezenţa anginei, cumulul de factori de risc cardiovascular (inclusiv obezitatea abdominală) şi cu prezenţa semnelor de alterare a funcţiei renale.

BIBLIOGRAFIE

1. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2007 ; 28 (2) : 230-268.
2. Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FP, Delforge MR, Carre AG. Coronary sinus blood flow at rest and during isometric exercise in patients with aortic valve disease. Mechanism of angina pectoris in presence of normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1981 ; 47 : 199-205.
3. Ross RS. Right ventricular hypertension as a cause of precordial pain. *Am Heart J* 1961 ; 61 : 134-135.
4. Ramsdale DR, Bennett DH, Bray CL, Ward C, Beton DC, Faragher EB. Angina, coronary risk factors and coronary artery disease in patients with valvular disease : a prospective study. *Eur Heart J* 1984 ; 5 : 716-26.
5. Graboys TB, Cohn PF. The prevalence of angina pectoris and abnormal coronary arteriograms in severe aortic valvular disease. *Am Heart J* 1977 ; 93 : 683-6.
6. Morrison GW, Thomas RD, Grimmer SF, Silverton PN, Smith DR. Incidence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. Br Heart J 1980 ; 44 : 630-7
7. Exadactylos N, Sugrue DD, Oakley CM. Prevalence of coronary artery disease in patients with isolated aortic valve stenosis. *Br Heart J* 1984 ; 51 : 121-4.
8. Green SJ, Pizzarello RA, Padmanabhan VT, Ong LY, Hall MH, Tortolany AJ. Relation of angina pectoris to coronary artery disease in aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* 1985 ; 55 : 1063-5.
9. Chobadi R, Wurzel M, Teplitsky I, Menkes H, Tamari I. Coronary artery disease in patients 35 years of age or older with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1989 ; 64 : 811-2.
10. Timmermans P, Willems JL, Piessens J, De Geest H. Angina pectoris and coronary artery disease in severe aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 1988 ; 61 : 826-9.
11. Mattina CJ, Green SJ, Tortolani AJ. Frequency of angiographically significant coronary arterial narrowing in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1986 ; 57 : 802-5.
12. Chun PK, Gertz E, Davia JE, Cheitlin MD. Coronary atherosclerosis in mitral stenosis. *Chest* 1982 ; 81 : 36-41.
13. Lin SS, Lauer MS, Asher CR. Prediction of coronary artery disease in patients undergoing operations for mitral valve degeneration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 ; 121 : 894-901.
14. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant D. Definition of metabolic syndrome : report of the National, Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004 ; 109 : 433-438.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

CAUZELE TULBURĂRILOR DIGESTIVE FUNCŢIONALE ŞI ABORDAREA TERAPEUTICĂ ÎN PRACTICA MEDICINII PRIMARE

Adorata Elena Coman, Elena Popa, Cecilia Grigore, Maria Maidaniuc, Rodica Petrovanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie “Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Departamentul de Medicină Preventivă şi Comunitară

CAUSES OF DIGESTIVE MALFUNCTION DISEASES AND ITS THERAPEUTIC APPROACH IN PRIMARY CARE MEDICINE (Abstract) : Functional diseases of digestive tract are an ubiquitary problem of diagnosis and treatment for ambulatory care services. Its evolution is chronicle but there are no organic lesions for the beginning. Nevertheless, it impairs quality of life and creates many days of incapacity of work. **Material and method** : We studied 1118 cases with digestive malfunctions, selected from the patients consulted on Ambulatory Care Unit - Internal Medicine, 2007-2008. **Results** : Basal clinical and laboratory explorations classified the type of digestive malfunctions according to international criteria. So we found these types of anomalies : gastro-oesofagial reflux — 788 cases ; peptic-like syndrome- 752 cases ; pyloric functional spasm– 385 cases ; helicobacter pyloridi positive — 632 cases ; gallblader dysfunction — 767 cases ; irritable bowel syndrome — 872 cases. The treatment was applied pursued the pathological status. Most of cases had un diagnosticated diseases as peptic ulcer, gastritis, gallbladder diseases. **Conclusions** : Our conclusions are that the whole tract has continuity and the site of dysfunction is difficult to diagnose from the beginning. Pro-kinetic drugs and inhibitory of gastric secretion have very good results. The same time we must treat the “background” - extra digestive factors (i.e. *Helicobacter pylori* infection). **Key words** : DIGESTIVE MALFUNCTION, PROKINETICS

Tulburările funcţionale digestive sunt o entitate clinică caracterizată prin simptome polimorfe, nesistematizate, cu evoluţie cronică, atribuite tractului digestiv, în absenţa leziunilor organice. Starea generală este păstrată. Sunt asociaţi factori psihologici. Ele constituie suferinţa întregului tub digestiv. Principalele simptome sunt : dureri abdominale, greaţă, vărsături, tulburări de tranzit (fig. 1).

După cum se observă şi în graficul manifestările digestive de la diferite etaje au cauză comună, după cum aceeaşi manifestare clinică poate avea cauze diferite(ex. ulcerul duodenal).

Sistemul nervos enteric (SNE) determină calitatea reacţiilor la anumiţi stimuli. Specificitatea sa este modulată de influenţa sistemului nervos central, hormoni sau factori paracrini, ca şi de complianţa peretelui gastro-intestinal şi pragul de sensibilitate diferit de la pacient la pacient (1,2).

SNE intrinsec este reprezentat de neuroni enkefalinergici care au ca mediator chimic enkefalinele, care stimulează direct fibra musculară netedă prin stimularea directă a receptorilor sau indirect prin blocarea eliberării de acetilcolină prin inhibarea receptorilor specifici de pe neuronii colinergici. Efectele pot fi de spasm sau de atonie pe tot tractul digestiv (1,2,3).

MATERIAL ŞI METODĂ

Există o multitudine de manifestări digestive funcţionale, în practică se disting următoarele forme de dispepsie ce pot apărea separat, în evoluţie sau simultan :

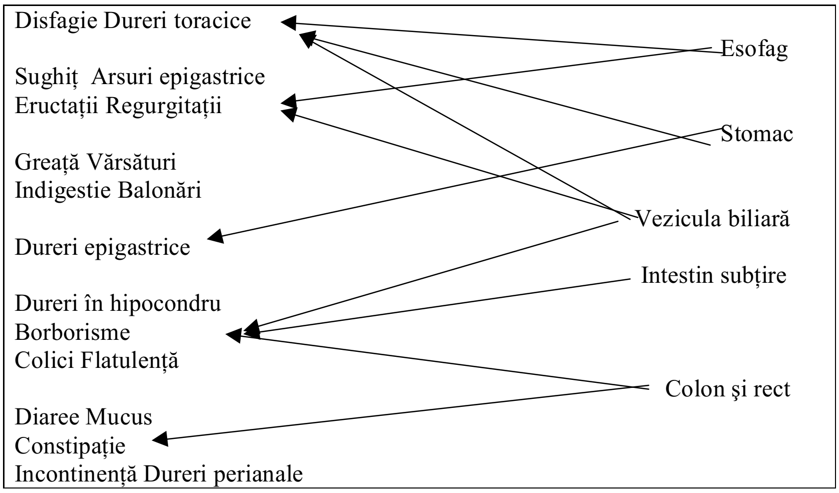

Disfagie Dureri toracice
Sughiț Arsuri epigastrice
Eructații Regurgitații
Greață Vărsături
Indigestie Balonări
Dureri epigastrice
Dureri în hipocondru
Borborisme
Colici Flatulență
Diaree Mucus
Constipație
Incontinență Dureri perianale
Esofag
Stomac
Vezicula biliară
Intestin subțire
Colon şi rect

Fig. 1. Relaţiile între simptomele digestive şi organele afectate

1. tip reflux gastro-esofagian;
2. tip dismotilitate;
3. tip ulceros ((peptic-like);
4. tip biliar;
5. tip aerofagic(4).

În contextul acestor date au fost studiate 1118 cazuri cu tulburări funcţionale digestive (B/F = 449/569 cazuri) la care au fost excluse suferinţele organice prin investigaţii adecvate (laborator, ecografice, radiologice etc.).

REZULTATE

Manifestările digestive funcţionale au fost extrase din tabloul clinic complex al manifestărilor clinice care au determinat pacienţii să se prezinte la consult. Cel mai frecvent, contextul care a favorizat tulburările digestive a fost obiectivat de următoarele suferinţe asociate:

- spasmofilie – 892 cazuri (78%),
- tulburări de climax – 442 cazuri (43%),
- stress major – 1055 cazuri (psiho-social, profesional, familial, chirurgical)(97%),
- sindrom nevrotic — 332 cazuri (26%),
- abuz de alcool, cafea, tutun – 454 cazuri ((48%),
- abuz alimentar, prânzuri inadecvate – 447 cazuri(45%).

Diagnosticele patologiilor asociate au fost stabilite clinic, anamnestic şi laborator, unde a fost cazul.

În acelaşi timp, investigaţiile clinice şi paraclinice au pus în evidenţă următoarele tulburări funcţionale digestive:

- reflux gastro-esofagian — 788 cazuri;
- peptic-like syndrome- hiperaciditate gastrică – 752 cazuri;
- spasm piloric funcţional – 385 cazuri;
- helicobacter pyloridi prezent – 632 cazuri;
- diskinezie biliară – 767 cazuri;
- sindrom de colon iritabil – 872 cazuri.

Sindroamele funcţionale se asociază între ele, fiind expresia interdependenţei segmentelor digestive şi a inervaţiei unitare.

Terapia folosită la cazurile urmărite s-a adresat manifestărilor extradigestive şi digestive. (1,2,4)

Tratamentul manifestărilor extra-digestive constă în tratamentul adecvat al patologiilor asociate (i.e. antibiotice, antidepresive, psihoterapie, etc).

Tratamentul manifestărilor digestive cuprinde următoarele puncte:

1. Corecţia factorilor externi: - corecţia alimentaţiei, excluderea alcoolului, tutunului, excluderea medicamentelor iritabile.

TABELUL I

Răspunsul la trimebutină/mebeverina

.	**Simptome**	**Scor iniţial**	**Scor luna 1**	**Scor luna 2**
	Dureri în etajul supra-mezocolic	10	5	1
	Balonări postprandiale	10	3	1
	Greutate epigastrică	10	4	2
	Constipaţie alternând cu diaree	10	5	2
	Flatulenţă	10	6	4
	Garguimente	10	2	0
	Greţuri	10	2	0
	Dureri epigastrice la 2-3 ore	10	3	1

TABELUL II

Clasificarea dispepsiilor

(după A.M. Caballero Plasencia et al.)

- Organică (50-60%);
- Funcţională:
  - iritativă: acidă;
    - secreţia bilio-pancreatică;
  - nervoasă;
  - motorie: intestin iritabil;
    - tulburări motorii specifice;
  - esenţială.

2. Corecţia secreţiei gastrice: - hipoaciditatea: alimente adecvate, vitamina C; - hiperaciditatea: inhibitori H2, inhibitori de pompa protonică.
3. Corecţia motilităţii digestive – prokinetice: Metoclopramid 10-20 mg *3/zi, Domperidon 10-30 mg *3/zi, Cisaprid - 10-20 mg *3/zi; - Reglatoare specifice de motilitate: mebeverina/trimebutina 100 mg *3/zi(1,2).
4. Corectarea digestiei: fermenţi pancreatici, coleretice, colagoge.
5. Tratament anti-Helicobacter pylori: Bismut subnitric, Amoxicilină, Claritromicina, Metronidazol etc.

Tratamentul este fiziopatologic şi urmăreşte reconstituirea activităţii tractului digestiv - ca un tot unitar de la segmentul superior (eso-gastric) până la segmentul terminal (colon descendent - rect). Efectele terapiei s-au descris în tabelul I, unde cuantificarea simptomatologiei s-a făcut prin scoruri.

Asocierea de prokinetice şi inhibitori de secreţie gastrică, fermenţi pancreatici a dat cele mai bune rezultate (remisiune 90%)*. Se remarcă redresarea stării psihice a bolnavilor urmăriţi. Menţionăm experienţa noastră cu trimebutina, reglator al motilităţii digestive prin sistemul enkefalinergic — acţionând ca un antagonist al enkefalinei. Acţiunea este la nivelul SNV intrinsec şi nu are efecte secundare. Astfel este echilibrata musculatura digestiva atât in sens hipokinetic cât şi hiperkinetic.

Asocierea trimebutina cu inhibitori de secreţie gastrica duce la devierea scorului spre 0. Starea psihică a bolnavilor s-a ameliorat 96%.

DISCUŢII

Dispepsia reprezintă tulburările digestive manifestate prin simptome situate în abdomenul superior şi atribuite afectării tractului digestiv superior, cauze structurale organice sau biochimice fiind excluse. Frecvenţa dispepsiei este foarte mare: 30-38% din populaţie prezintă simptome dispeptice; 50% din consultaţiile unui cabinet de gastroenterologie îl constituie sindroamele dispeptice.(4)

Vârsta la care manifestarea este cu frecvenţă maximă variază între 25-50 ani. Frecvenţa este mai mare la femei, într-o proporţie femei/bărbaţi = 2/1.

Manifestările dispeptice sunt în directă dependenţă cu fumatul şi consumul de alcool. Studiile economice constată cheltuieli enorme cu tratamentul şi asistenţa medico-socială a bolnavilor cu dispepsie. Dispepsia

TABELUL III

Clasificarea dispepsiilor funcţionale

DISPEPSIA FUNCŢIONALĂ GASTRO-DUODENALĂ

- Iritativă ⇒ 1. Secreţia acidă – gastrică
  - 2. Secreţia bilio-pancreatică – duodeno-biliară – sfincterul Oddi
- Nervoasă (Stres, emoţii)
- Motorie ⇒ 1. Intestin iritabil (20%)
  - 2. Tulburări motorii specifice
- Esenţială (15%) ⇒ neîncadrabilă
  - S.E.D (spasm esofagian difuz)
  - Gastropareza idiopatică
  - Pseudoobstrucţia cronică idiopatică

DISPEPSIA FUNCŢIONALĂ INTESTINAL
- ESOFAG
- STOMAC
- INTESTIN SUBŢIRE
- COLON

are un conţinut heterogen.

Ele sunt consecinţa tulburărilor sistemului nervos enteric care determină calitatea reacţiilor la anumiţi stimuli. Specificitatea sa este modulată de influenţa sistemului nervos central, hormoni, sau factori paracrini. Se adaugă complianţa peretelui gastro-intestinal şi pragul de sensibilitate diferit de la pacient la pacient (tab. II).

Formele dispepsiei funcţionale sunt (tab. III) :

1. Iritativă : acidă sau determinată de secreţia bilio-pancreatică ;
2. Nervoasă ;
3. Motorie : intestin iritabil, caracterizată prin tulburări motorii specifice ;
4. Esenţială.

Dispepsia funcţională iritativă este determinată de hipersecreţia gastrică, hiposecreţia gastrică, reflux gastro-esofagian, reflux duodeno-gastric (în stomac normal, stomac operat), consum de alcool, tutun, medicamente antiinflamatorii.

Dispepsia funcţională nervoasă poate fi determinată de stress, anxietate, depresiune psihică.

Dispepsia motorie este consecinţa alterării motilităţii peretelui intestinal realizând două forme clinice :

- intestin iritabil (20%) ;
- tulburări motorii specifice ale esofagului (spasm difuz esofagian, spasm al sfincterului inferior esofagian), ale stomacului (gastropareză, spasm pe cardia, spasm pe pilor), ale intestinului subţire şi colonului (colon iritabil).

Dispepsia funcţională esenţială reprezintă 10-15% cazuri în care nu se pot pune în evidenţă cauzele disfuncţiei enterale.

NEUROPATIA AUTONOMĂ VAGALĂ (D. KUMAR) este mediată de nervul vag şi sistemul nervos periferic şi influenţat de condiţiile locale.

Clinic se manifestă prin dureri abdominale + constipaţie/diaree ± distensie ± tulburări de defecaţie, declanşat de stress.

Modulatorii chimici ai sistemului nervos enteral sunt :

- acetilcolina - cel mai important stimulator al contracţiei,
- dopamina cu acţiune inhibitoare a contracţiei,
- serotonina şi colecistochinina, mediatori şi neurotransmiţători.
- Motilina este cea mai puternică substanţă cu acţiune pe tractul digestiv şi
- enkefalinele - neurotransmiţători ai plexurilor intestinale Auerbach şi Meissner.

Tratamentul tulburărilor dispeptice este fiziopatologic şi vizează tocmai aceşti mediatori chimici. Cu cât ei sunt mai specifici tractului digestiv, cu atât efectul va fi mai bun digestiv şi fără suferinţe secundare.

CONCLUZII

1. Tractul digestiv trebuie apreciat ca o unitate funcţională care trebuie redresată în totalitate, pe toate segmentele.
2. Preparatele prokinetice si, mai ales, cele antispastice specifice structurii tractului digestiv — anti-enkefalinergice — sunt justificate şi dau rezultatele cele mai bune.
3. Factorii extra-digestivi — psihosociali sunt foarte importanţi în evoluţia tulburărilor funcţionale digestive şi trebuie amelioraţi.

BIBLIOGRAFIE

1. Văideanu G. Tulburări ale motilităţii gastro-intestinale. *Pract Med Int* 2003 ; 3 (1) : 15-17.
2. Marin F. *Explorări clinice şi morfo-funcţionale în medicină*. Bucureşti : Ed. Tipomur, 2000.
3. Tiermy L, McPhee S, Papadakis M. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. Bucureşti : Ed. Prentice Hall International, 1997, 489-575.
4. Hope RA. *Manual de medicină clinică*. Bucureşti : Ed. Medicală — Oxford University Press, 1995, 480-520.
5. Katzung B. *Basic and Clinical Pharmacology*. Bucureşti : Ed. Prentice Hall International, 2002, 229-245.

NOUTĂŢI

EFECTELE ACIDULUI RAOULIC DIN *Raoulia australis* ASUPRA PICORNAVIRUSURILOR

Virusurile ARN patogene reprezintă principala cauză de boli contagioase. Rinovirusurile umane din familia *Picornaviridae* produc răceli banale. În SUA se estimează că anual aproximativ 1 miliard de infecţii ale căilor respiratorii superioare sunt datorate acestor virusuri. Virusurile gripale produc epidemii sau pandemii caracterizate printr-o morbiditate şi, respectiv mortalitate crescută. Enterovirusurile umane infectează milioane de persoane anual. Ele produc infecţii uşoare, dar şi severe (conjunctivita hemoragică acută, meningita aseptică, miocardita). Utilizarea multor antivirale este în prezent limitată de efectele lor adverse şi de apariţia unor tulpini virale rezistente. Lipsa unui tratament eficient în multe infecţii virale justifică cercetările pentru identificarea de noi agenţi antivirali. Acidul raoulic este principiul activ din specia *Raoulia australis* Hook. F. Studii întreprinse de Chioi et al. au evidenţiat faptul că acidul raoulic este foarte activ faţă de rinovirusul uman 2 (CI_{50} sub 0,1 microg/mL), rinovirusul uman 3 (CI_{50}=0,19 microg/mL), precum şi faţă de virusurile coxsackie B3 (CI_{50}=0,33 microg/mL), coxsackie B4 (CI_{50}=0,40 microg/mL) şi enterovirusul 71 (CI_{50} sub 0,1 microg/mL). În schimb, acidul raoulic s-a dovedit a fi inactiv faţă de virusurile gripale A şi B. Întrucât randamentele obţinute la izolarea acidului raoulic din *Raoulia australis* sunt scăzute, se preconizează obţinerea sa prin sinteză (Choi HJ, Lim CH, Song JH, Baek SH, Kwon DH. Antiviral activity of raoulic acid from *Raoulia australis* against Picornaviruses. *Phytomedicine* 2009 ; 16 : 35-39).

Anca Miron

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

PREVALENŢA INFECŢIEI CU *HELICOBACTER PYLORI* LA PACIENŢII CU BOALĂ DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

I. Klitorakis, C. Stanciu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

PREVALENCE OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (Abstract). The relationship between *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and gastroesophageal reflux disease (GERD) is controversial. Epidemiological studies are heterogenous, geographical location being an important determinant. The aim of present study was to evaluate the prevalence of *H. pylori* infection in patients with GERD in evidence at a tertiary medical center from the north-eastern region of Romania. **Material and methods**: Between January 2006 and April 2009 a prospective study was performed in 112 patients (41 men, 71 women mean age: 51 ± 18 yeas, range 21-71years) with GERD in order to determine the prevalence of *H. pylori* infection. *H. pylori* status was determined by serology and urease test. **Results**: *H. pylori* infection was found in 59 (53.3%) patients with GERD, and in 46 (45.1%) subjects from control group, the difference being statistically not significant. **Conclusions**: Current data do not provide sufficient evidence to define the relationship between *H. pylori* and GERD. Based on our findings, the prevalence of *H. pylori* infection in patients with GERD is in the range of that found in general population from the north-eastern region of Romania. **Key words**: *HELICOBACTER PYLORI*, PREVALENCE, GASTROESO-PHAGEAL REFLUX DISEASE.

Relaţia dintre boala de reflux gastroesofagian (BRGE) şi infecţia cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) rămâne şi astăzi confuză şi controversată. Prevalenţa infecţiei cu *H. pylori* la pacienţii cu BRGE este variabilă în studiile publicate, de la valori nesemnificative până la identificarea infecţiei în aproape toate cazurile de reflux (1,2,3). În ultimile decade se constată o reducere semnificativă a infecţiei cu *H.pylori* în ţările dezvoltate (consecinţă a standardului socio--economic crescut şi a folosirii pe scară largă a terapiei de eradicare) şi, consecutiv, a incidenţei ulcerului gastric, ulcerului duodenal şi a cancerului antral (4). În acelaşi timp, s-a constatat o tendinţă de creştere continuă a prevalenţei BRGE, cancerului gastric proximal şi adenocarcinomului esofagian (5). Unele studii au demonstrat o prevalenţă scăzută a infecţiei cu *H. pylori* la pacienţii cu BRGE, sugerând că această infecţie ar avea un rol protector pentru BRGE şi esofag şi, prin interferenţă, pentru adenocarcinomul esofagian, ipoteză care a câştigat numeroşi adepţi (6,7,8,9).

Eterogenitatea studiilor şi rezultatele contradictorii privind prevalenţa infecţiei cu *H. pylori* la pacienţii cu BRGE se datorează în bună măsură şi ariilor geografice în care s-au efectuat cercetările (America de Nord, Asia de Sud-Est, Europa de Vest) întrucât sunt cunoscute diferenţele semnificative ale incidenţei acestei infecţii în diferitele regiuni ale globului.

Scopul studiului nostru a fost evaluarea prevalenţei infecţiei cu *H. pylori* la pacienţii cu BRGE, internaţi sau în evidenţa unei unităţi medicale terţiare din nord-estul României.

MATERIAL ŞI METODE

Studiul a inclus 112 pacienţi cu BRGE diagnosticaţi la Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi în perioada ianuarie 2006 - aprilie 2009. Majoritatea pacienţilor (78%) au fost urmăriţi în regim de ambulator. Anamneza minuţioasă şi examenul clinic complet s-au efectuat în toate cazurile, simptomele tipice (pirozis, regurgitaţii acide) şi atipice (durerea toracică noncardiacă, pulmonare, ORL) fiind atent evaluate. Nu au fost incluşi în studiu pacienţii care au avut anterior terapie de eradicare a infecţiei cu *H. pylori*, intervenţii chirurgicale la nivelul tractului digestiv superior şi care consumau concomitent antiinflamatorii nonsteroidiene. Toţi pacienţii şi-au dat consimţământul scris pentru participarea la acest studiu.

Infecţia cu *H. pylori* a fost evaluată la toţi pacienţii prin metoda serologică (depistarea cantitativă a anticorpilor *H. pylori* IgG) ; în plus, la 61 (54,5 %) dintre pacienţi s-a efectuat şi testul rapid al ureazei, o metodă simplă, rapidă şi larg utilizată, interpretabilă în cabinetul de endoscopie. Principiul metodei constă în descompunerea ureei din soluţia testului comercializat (CLO-test) de ureaza preformată în fragmentul bioptic recoltat din mucoasa antrală în timpul endoscopiei digestive superioare, cu eliberare de amoniac care determină creşterea pH-ului, evidenţiată prin virarea indicatorului roşu fenol de la culoarea galben la roz-roşu. Reacţia are loc la temperatura camerei şi se citeşte la 20-30 minute, 1, 3 şi 24 ore, rapiditatea pozitivării fiind în raport cu numărul de bacterii prezente în fragmentul bioptic.

Grupul de control a inclus 102 pacienţi cu endoscopie digestivă superioară normală, asimptomatici sau prezentând cel mult o vagă simptomatologie digestivă.

Analiza statistică a utilizat metode matematice implementate în soft-ul pentru prelucrarea datelor (SPSS 16.0), care caracterizează valorile medii normale şi derivaţia standard ; variabilele cantitative între cele două grupuri *(H. pylori+* şi *H. pylori-)* au fost comparate utilizând testul t –Student, iar parametrii calitativi între grupuri au fost evaluate prin testul Chi-pătrat.

REZULTATE

Studiul a inclus 112 pacienţi diagnosticaţi clinic şi /sau prin investigaţii paraclinice cu BRGE, în majoritate de sex feminin (63,5%), cu vârsta medie de 51±18 ani şi cu provenienţă mai ales din mediul urban (55,3%). Caracteristicile pacienţilor cu BRGE şi a celor din grupul de control sunt prezentate sumar în tabelul I. În ansamblu, numărul de pacienţi, vârsta medie, sexul, mediul de provenienţă şi stilul de viaţă nu diferă semnificativ între cele două grupe.

Simptomele tipice ale BRGE - pirozisul şi regurgitaţia acidă - au fost prezente la 73,9% dintre pacienţi, iar cele atipice (pulmonare, ORL, durere toracică noncardiacă) la 26,1%.

TABELUL I

Caracteristicile pacienţilor cu boală de reflux gastroesofagian şi a grupului de control

Parametri clinici	**Pacienți cu BRGE**	**Grupul de control**
Număr	112	102
Sex: bărbați (%)	41 (36,5%)	33 (32,4%)
femei(%)	71 (63,5%)	69 (67,6%)
Vârstă medie (ani)	51	48
limite (ani)	21-71	19-69
Proveniență: urban(%)	62 (55,35%)	64 (62,75%)
rural (%)	50 (44,65%)	38 (37,25%)
Fumat	32 (28,57%)	29 (28,4%)
Alcool	19 (16,96%)	21 (20,6)

TABELUL II

Prevalenţa infecţiei cu *Helicobacter pylori* la pacienţii cu boală de reflux gastroesofagian şi la grupul de control

H. pylori	**Pacienți cu BRGE**	**Grupul de control**	**Semnificație statistică**
***H.pylori*–pozitiv**	59 (53,2%)	46 (45,1%)	NS
***H.pylori*-negativ**	53 (46,8%)	56 (54,9%)	NS

NS= nesemnificativ statistic

Infecţia cu *H. pylori* a fost diagnosticată la 59 (53,2%) pacienţi cu BRGE şi la 46 (45,1%) subiecţi din grupul de control, diferenţa între loturi fiind nesemnificativă statistic (tab. II). Testul rapid al ureazei a identificat prezenţa infecţiei cu *H. pylori* la 33 (54.1%) dintre cei 61 pacienţi testaţi, rezultat care relevă o corelaţie bună cu metoda serologică.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Infecţia cu *H. pylori* este una dintre cele mai frecvente infecţii bacteriene în întreaga lume şi este asociată cu risc crescut de gastrită cronică, ulcer peptic (ulcer gastric, ulcer duodenal) şi cancer gastric. Rolul posibil al infecţiei cu *H. pylori* în etiologia BRGE a constituit un subiect major de studiu în ultima decadă. Importanţa evaluării relaţiei *H. pylori*-BRGE rezidă pe de o parte din prevalenţa ridicată a celor două afecţiuni în populaţia generală, iar pe de altă parte de posibilitatea eradicării infecţiei cu *H. pylori*.

Prevalenţa infecţiei cu *H. pylori* la pacienţii cu BRGE variază semnificativ în studiile publicate, de la 30% la 90%, cele mai multe dintre ele indicând o cifră de aproximativ 35-40% (1,2,3,6,7,8,9).

Studiul nostru demonstrează că prevalenţa infecţiei cu *H. pylori* la pacienţii cu BRGE nu diferă semnificativ de cea din grupul de control. Astfel, infecţia cu *H. pylori* a fost diagnosticată prin testul serologic la 53,2% dintre pacienţii cu BRGE, o prevalenţă care se înscrie în limitele celei generale a infecţiei din regiunea noastră. Caracteristicile clinice (vârsta medie, sexul, mediul de provenienţă, stilul de viaţă) ale pacienţilor cu BRGE studiaţi se suprapun, în ansamblu, subiecţilor din grupul de control.

Rezultatele studiului nostru sunt în acord cu alte studii publicate (10,11,12,13). Astfel, Newton et al. (10) raportează diferenţe nesemnificative atât în privinţa prevalenţei cât şi a distribuţiei infecţiei cu *H. pylori* între pacienţii cu esofagită de reflux şi cei din grupul de control, sugerând că *H. pylori* nu are rol etiologic important la pacienţii cu BRGE. Grande et al. (11) au evaluat într-un studiu prospectiv prevalenţa infecţiei cu *H. pylori* la 146 pacienţi cu BRGE şi au constatat că infecţia cu *H. pylori* a fost prezentă la 24% dintre pacienţi. Autorii nu au constatat diferenţe semnificative privind severitatea simptomelor, parametrii manometrici şi pH-metrici între pacienţii cu BRGE *H. pylori*-pozitivi şi cei *H. pylori*-negativi. Pe baza datelor obţinute, autorii conclud că nu există dovezi clare în favoarea unui rol important al infecţiei cu *H.pylori* în dezvoltarea BRGE şi esofagitei erozive.

Pe de altă parte, unele studii epidemiologice publicate sunt în contradicţie cu rezultatele studiului nostru. Astfel, O'Connor et al. (9) au trecut în revistă 26 de studii referitoare la asocierea dintre infecţia cu *H. pylori* şi BRGE şi au constatat o prevalenţă mai redusă a infecţiei la pacienţii cu BRGE decât la cei fără BRGE. Raghunath şi col. (7) într-o meta-analiză care a inclus 20 de studii au constatat o prevalenţă a infecţiei cu *H. pylori* semnificativ mai redusă la pacienţii cu BRGE decât la cei fără reflux gastroesofagian. Koike et al. (8) au evaluat prevalenţa infecţiei cu *H. pylori* la 170 pacienţi cu esofagită de reflux erozivă confirmată endoscopic şi au constatat prezenţa infecţiei la 34,5% dintre pacienţi, semnificativ mai redusă decât rata infecţei cu *H. pylori* în grupul de control (76,2%). Diagnosticul infecţiei cu *H. pylori* a fost confirmat prin testul rapid al ureazei, examen histologic al fragmentelor de biopsie prelevate endoscopic din mucoasa antrală şi a corpului gastric, precum şi prin metoda serologică.

Nordstein et al. (14) în studiul Hunt raportează o prevalenţă a infecţiei cu *H. pylori* mai mare la pacienţii cu BRGE decât la grupul de control.

O posibilă explicaţie a acestor rezultate eterogene privind prevalenţa infecţiei cu *H. pylori* la pacienţii cu BRGE pare să fie dată de aria geografică de unde provin studiile Cremonini et al. (15) într-o meta-analiză incluzând 14 studii controlate au constatat că asocierile pozitive şi negative între infecţia cu *H. pylori* şi BRGE sunt influenţate de factori multipli printre care variaţiile geografice sunt importante. Astfel, prevalenţa cea mai scăzută a infecţiei cu *H. pylori* la pacienţii cu BRGE a fost raportată în studiile provenite din Orientul Îndepărtat, în ciuda faptului că prevalenţa generală a acestei infecţii în regiunea respectivă este semnificativ mai mare decât în Europa de Vest sau America de Nord. După cunoştinţele noastre, nu există publicat până în momentul de faţă nici un studiu prospectiv privind prevalenţa infecţiei cu *H. pylori* la pacienţii cu BRGE în evidenţă la o unitate medicală din nord-estul ţării noastre.

În concluzie, în studiul nostru, prevalenţa infecţiei cu *H. pylori* la pacienţii cu boală de reflux gastroesofagian nu diferă semnificativ de cea întâlnită la pacienţii din grupul de control şi se înscrie în limitele prevalenţei generale a infecţiei cu *H. pylori* din regiunea noastră. Caracteristicile clinice (vârstă, sex, mediu de provenienţă, stil de viaţă) ale pacienţilor cu boală de reflux *H. pylori*-pozitivi nu diferă semnificativ faţă de cele ale pacienţilor *H. pylori*-negativi. Rezultatele studiului nostru sugerează că infecţia cu *H. pylori* nu are rol etiopatogenic în boala de reflux gastroesofagian.

BIBLIOGRAFIE

1. Mihara M et all. Low Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in patients with Reflux Esophagitis. *Gut* 1996 ; 39 (suppl), A94.
2. De Koster et al. *Helicobacter pylori*, gastric histology and gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1995 ; 37 (suppl.) A144.
3. Locke GR, Talley NJ, Fett SL et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux : A population based study in Olmsteal Country, Minnesota. *Gastroenterology* 1997 ; 112, 1448-56.
4. O'Connor HJ. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; 13 : 117-27.
5. Schnell JW, Vicari JJ, Perez-Perez GI, et al. *Helicobacter pylori* CAG A-strains predominante in gastroesophageal reflux disease , Barrett's esophagus,and esophageal dysplasia/adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1997 ; 112 (Suppl.) : A283 (Abstract).
6. Lord RV, Frommer DJ, Inder S, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in 160 patients with Barrett's oesophagus or Barrett's adenocarcinoma. *Aust N Z J Surg* 2000 ; 70 : 26-33.
7. Raghunath A., Pali A., Hungin S., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patient with gastro-oesophageal reflux disease : systematic review. *BMJ* 5 aprilie 2003 ; Volume 326.
8. Koike T., Ohara S., Sekine H., et al. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001 ; 49 : 330-334.
9. O'Connor H J, Cunnane K. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease – a prospective study. *Ir J Med Sci* 1994 ; 163 : 369–73.
10. Newton M, Bryan R, Burnham WR, Kamm MA. Evaluation of *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut* 1997 ; 40 : 9-13.

11. Grande M, Cadeddu F, Villa M, et al. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Surgical Oncology* 2008 ; 6 : 74.
12. Pieramico O, Zanetti MV Relationship between intestinal metaplasia of the gastro-oesophageal junction, *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease : a prospective study. *Digest Liver Dis* 2000 ; 32 : 567-72.
13. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease : a randomised controlled trial. *Lancet* 2001 ; 357 : 1738–42.
14. Nordenstedt H, Nilsson M, Johnsen R, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux in a population-based study (The HUNT Study). *Helicobacter* 2007 ; 12 : 16–22.
15. Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, et al. Meta-analysis : the relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 18 : 279–89.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

SIMILAR RESPONSE TO ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH ACTIVE CROHN'S DISEASE EITHER NAIVE TO BIOLOGIC AGENTS OR WITH PRIOR LOSS OF RESPONSE OR INTOLERANCE TO INFLIXIMAB

J.K. Triantafillidis[1], G. Mantzaris[2], J. Karagiannis[3], E. Papavasilliou[4], G. Papatheodoridis[5], J. Fouskas[1], G. Malgarinos[1], A. Gikas[1], K. Papamichael[2], Nicoletta Mathou[3], E. Symboulakis[2], D. Karamanolis[2]

1. "Saint Panteleimon" Hospital, Nicea, Departments of Gastroenterology
2. Evangelismos Hospital Athens, Departments of Gastroenterology
3. "Konstantopoulion" Hospital, Athens Departments of Gastroenterology
4. "Amalia Fleming" Hospital, Athens Departments of Gastroenterology
5. Hippokrateion Hospital, Athens, Departments of Gastroenterology

SIMILAR RESPONSE TO ADALIMUMAB IN PATIENTS WITH ACTIVE CROHN'S DISEASE EITHER NAIVE TO BIOLOGIC AGENTS OR WITH PRIOR LOSS OF RESPONSE OR INTOLERANCE TO INFLIXIMAB (Abstract): The aim of this study was to investigate the efficacy of adalimumab, in patients with moderately active Crohn's disease (CD), either naive to biologic agents or with prior loss of response or intolerance to infliximab. **Material and method**: A total number of 30 patients with moderately active CD (14 men, 16 women, aged 38.5+/-14.4 yr) either naive to biologic agent treatment (19 pts (65%)) or with loss of response or intolerance to infliximab (11 pts (35%)), were enrolled to 4-wk trial with treatment with subcutaneous adalimumab 160 mg injection at week 0, 80 mg at week 2 and then 40mg every other week. Outcome measures included the ability to tolerate adalimumab and clinical remission (defined as a CDAI score < or =150 points) and clinical response (defined as a decrease in the CDAI) > or =70 points). Eleven patients (37%) were smokers, 5(16%) ex-smokers and 14 (47%) non-smokers. Five patients (16%) had a positive family history for IBD. Duration of disease was 10.7+/-8.1 yr. Coexistence of extraintestinal manifestations was noticed in 12(40%) patients. Vienna Classification of CD was A1=24(80%), A2=6(20%), L1=8(26.7%), L2=6(20%), L3=15(50%), L4=1(3.3%), B1=15(50%), B2=5(16.7%), B3=10(33.3%). **Results**: Remission was observed in 19 (63.3%) and clinical response in 9 (30%) patients. Two patients (6.7%) showed no response. No significant differences between patients with loss of response or intolerance to infliximab and the group of naive patients were noticed. Comparison between smokers and non smokers revealed significant difference in the response rate in favour of non-smokers ($P<0.002$). A trend ($P=0.064$) towards a significant difference in the response rate of the group of smokers according to the number of cigarettes smoked per day was observed. Patients with short duration of disease (<10 yr) had significantly better response compared to the group of patients with long (>10 yr) duration of disease. Similarly, patients with extraintestinal manifestations showed significantly better response ($P=0.044$). None of the patients in both groups experienced acute or delayed hypersensitivity reactions during treatment with adalimumab. **Conclusion**: Adalimumab is well tolerated and appears to be a beneficial option for patients with CD who have not previously treated with biologic agents or have lost their response to, or cannot tolerate infliximab, with non-smokers, patients with short duration of CD, and patients with extraintestinal manifestations having a better clinical response. **Key words**: INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, CROHN'S DISEASE, BIOLOGIC AGENTS (ADALIMUMAB, INFLIXIMAB, MONOCLONAL ANTIBODIES)

Adalimumab (Humira® Abbott Laboratories) is a subcutaneously administered fully human recombinant IgG_1 anti-tumor necrosis factor (TNF-alpha) monoclonal antibody, consisting of human-derived heavy and light chain variable regions and human IgG_1 constant region. Adalimumab binds to both soluble and cell-bound TNF-alpha, thus modulating biological responses linked to this cytokine (1,2).

Different trials have proved the efficacy of adalimumab and accumulated experience in Crohn's disease (CD), rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis shows adalimumab as a safe drug sharing a similar adverse effects profile with the other anti-TNF-alpha molecules. Adalimumab was approved for the treatment of rheumatoid arthritis in 2003, and for induction and maintenance of remission in moderate to severe CD in 2007. It has shown efficacy in both the induction and maintenance of remission in CD for patients who are naďve to or have failed prior anti-TNF therapy (3,4,5,6,7,8,9).

The aim of this study was to investigate the efficacy of adalimumab in patients with moderately active CD, either naďve to biologic agents or with prior loss of response or intolerance to infliximab.

MATERIAL AND METHODS

A total number of 30 patients with moderately active CD (14 men, 16 women, aged 38.5+/-14.4 yr) either naïve to biologic agent treatment {19 (65%) pts} or with loss of response or intolerance to infliximab {11 (35%) pts}, were enrolled to 4-wk trial with treatment with subcutaneous adalimumab 160 mg injection at week 0,80 mg at week 2, and then 40 mg every other week. Outcome measures included the ability to tolerate adalimumab and clinical remission (defined as a CDAI score < or =150 points) and clinical response (defined as a decrease in the CDAI) > or =70 points).

Eleven patients (37%) were smokers, 5 (16%) ex-smokers and 14 (47%) non-smokers. Five patients (16%) had a positive family history for inflammatory bowel disease. Duration of disease was 10.7 ± 8.1 yr. Three patients (10%) had a draining fistula at the time of first dose. Age at diagnosis was 27.3 ± 12.8 years (range 13-54). Vienna Classification of CD was: A1 = 24 (80%), A2 = 6 (20%), L1 = 8 (26.7%), L2 = 6 (20%), L3 = 15 (50%), L4 = 1 (3.3%), B1 = 15 (50%), B2 = 5 (16.7%), B3 = 10 (33.3%). Coexistence of extraintestinal manifestations was noticed in 12 (40%) patients. Outcome of the attack at diagnosis of CD was complete response in 16 (53.3%) patients, partial response in 12 (40%) patients and no response in 2 (6.7%) patients. Previous surgical treatment was performed in 13 (43.3%) patients.

Indication for adalimumab administration was loss of response to infliximab or appearance of side-effects (mainly allergic reactions) in 11 (35%) patients as well as recurrence of the disease or recurrence on steroid-depended disease, or recurrence accompanied by extraintestinal manifestations in 19 (65%) patients. Seventeen patients (57%) were on systemic corticosteroids at the time of first dose.

Concerning statistical analysis, differences in proportions were tested using the Pearson chi-square test or Fisher's exact test as appropriate. A p value <0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

The results showed that adalimumab administration achieved remission in 19 (63.3%) and clinical response in 9 (30%) patients. Two patients (6.7%) showed no response. No significant differences between patients with loss of response or intolerance to infliximab and the group of naďve patients were noticed. Comparison between smokers and non smokers revealed significant difference

TABLE 1

Response to treatment according to smoking habits

Group	No response	Remission	Partial response
Non-smokers	0	12	2
Smokers	0	8	3
x-smokers	2	0	3

(p=0.002, Pearson Chi-square test)

TABLE II

Outcome of patients according to duration of the disease

Duration of disease	No response	Remission	Partial response
1-9 years	0	15	2
>9 years	2	5	6

(p=0.013) (Pearson Chi-square test)

in the response rate in favour of non-smokers *(p<0.002 Pearson Chi-square test, Table 1).*

A trend *(p=0.064)* towards a significant difference in the response rate of the group of smokers according to the number of cigarettes smoked per day was observed *(p= 0.064).* Patients with short duration of disease (<10yr) had significantly better response compared to the group of patients with long (>10 yr) duration of disease (*p=0.013, Pearson Chi-square test*, table II).

Similarly, patients with extraintestinal manifestations showed significantly better response *(p=0.044, Pearson Chi-square test, Table 3)* as well as patients with longer duration of the underlying CD.

Young patients (18-35 years-old) showed no difference in the rate of response compared to older patients (36-65 years-old) *(p=0.750 Pearson Chi Square test, Table 4*). No significant differences in the rate of response between men and women were noticed *(p=0.967, Pearson Chi-square test).* Moreover, age at diagnosis, history of previous surgery and location of the disease (Vienna Classification) did not influence response to adalimumab treatment.

None of the patients experienced acute or delayed hypersensitivity reactions during treatment with adalimumab, in both groups. However, side-effects of mild severity were noticed and included infections (urinary and respiratory infections) in 2 patients (6.7%), incomplete obstructive ileus in 3 patients (10%), and intraabdominal abscess in 1 patient (3.3%). Autoantibodies appeared in 20% (3 patients with antinuclear antibodies (10%) and 3 (10%) with anti-DNA). Mild pain and erythema in the injection site were noticed in 5 patients (17%)

DISCUSSION

The results of the present study showed that adalimumab can achieve remission of CD or clinical improvement in the majority of patients who are either intolerant to infliximab or have not received biologic agents in the past. So, remission was observed in 19 (63.3%) and clinical response in 9 (30%) patients. No significant differences between patients with loss of response or intolerance to infliximab and the group of naïve patients were noticed. Other interesting results of this study were related to smoking habits (non-smokers had significantly better response to treatment), duration of disease (patients with smaller duration had significantly better response) and presence of extraintestinal manifestations (patients with extraintestinal manifestations had better response compared to patients without extraintestinal manifestations).

Our results are in accordance with previous studies concerning response rate in patients who were either intolerant to or lost the efficacy of infliximab. So, in an

TABLE III

Response to treatment according to the existence or no of extraintestinal manifestations

Presence of extraintestinal manifestations	No response	Remission	Partial response
No	0	6	6
Yes	2	14	2

(p=0.044) (Pearson Chi-square test)

TABLE IV

Comparison between young (<35 yrs) and older (>35 yrs) patients

Group	No response	Remission	Partial response
Young patients (18-35 years)	1	11	3
Older patients (36-65 yrs)	1	9	5

(p=0.705) (Pearson Chi-square test)

open trial, 24 patients who had lost responsiveness or developed intolerance to infliximab were treated with an initial dose of adalimumab 80 mg and then 40 mg every other week for 12 wk. Although 79% required dose escalation to 40 mg weekly, clinical remission and response at wk 12 was seen in 29% and 59% respectively (4).

In a study of 50 patients receiving an induction dose of adalimumab, 83% of 36 patients with luminal CD achieved clinical response, and 42% achieved clinical remission at week 4 (7). In 10 of 16 patients (63%) treated with adalimumab, remission was induced for at least 8 weeks independent of CARD15 or +1059G/C CRP status. Adalimumab significantly decreased CRP levels and CDAI (3). In an open study 71% of patients demonstrated clinical response (6). However, in the everyday's clinical practice it is common phenomenon to escalate the dose in a significant proportion of patients (9).

The CLASSIC I trial randomized 299 moderate to severe CD patients naïve to anti-TNF therapy to one of three dose combinations administered at wk 0 and 2 (160/80 mg, 80/40 mg, or 40/20 mg) or placebo. At wk 4, 36% (p = 0.001), 24% (p = 0.06), and 18% (p = 0.36) in the adalimumab groups, respectively, were in clinical remission compared to 12% in the placebo group (10).

Nevertheless, one argument could be related to published data of clinical trials claiming that patients who lost the efficacy of infliximab have a less that 65% possibility to respond to treatment with adalimumab. Our better results however, could be a consequence to the inclusion in this arm patient who submitted to adalimumab treatment not only because of loss of efficacy, but also because of intolerance to infliximab.

Concerning the influence of the drug on active fistulas, adalimumab offers significant benefit (6). In the study of Hinojosa et al (7), of the 22 patients with fistulizing disease, five (23%) experienced fistula remission, and nine (41%) experienced fistula improvement at week 4. Although we also observed satisfactory clinical results in our patients with active fistulas, we can not draw firm conclusion because of the small number of patients treated.

One of the main findings of our study was the fact according of which patients with shorter duration of disease have better response. Data from subanalysis of the CHARM study (11) showed that patients in whom the diagnosis of CD was done up to 2 years before treatment with adalimumab exhibited higher rate of remission compared to patients in whom the diagnosis of CD was done between 2 and 5 years or more than 5 years. Although in the above mentioned study comparisons were done between patients receiving placebo and patients receiving active drug, it seems rather logical to hypothesize that patients with shorter duration of disease had better response to adalimumab.

As far as the finding of better response in patients with active CD exhibited concurrently extraintestinal manifestations, the only published data are those of the Rhapsody study (12). In this study, response to treatment to adalimumab in patients with angylosing spondylitis was accompanied by reduction in the severity of symptoms of CD, although validation of response in this group was not based on the score of CDAÉ. The results of our study are in favour of the assumption claiming that patients with extraintestinal manifestations generally exhibit better response to biologic agents due to higher levels of free TNF-alpha being in the circulation. On the other hand, the efficacy of anti-TNF treatment in patients without extraintestinal manifestations could be less obvious due to the lower levels of circulating TNF-alpha.

Our study also showed better response in the group of non-smokers patients with CD. We were not able to find any data concerning the influence of smoking in the response rate to adalimumab. However, from the CHARM study we can assume -at least indirectly- that the majority of patients who were current smokers responded only at the end of the first month of treatment with adalimumab (13).

Concerning side-effects, except of the appearance of an abdominal abscess, no other serious adverse events were observed. Injection-site reactions were generally mild and occurred in a small proportion of patients, a finding similar to other studies (3, 6). Other side-effects appeared in the same proportion (5,6,7,8). In the study of Seiderer et al. (3) there was only one serious complication (fungal pneumonia), although other serious adverse events during maintenance treatment have been described ranging from 10.8% and 11% of patients respectively (2,6).

CONCLUSION

In the short-term administration, adalimumab seems to be well tolerated and appears to be a beneficial option for patients with active CD who have not previously treated with biologic agents or have previously lost their response to, or cannot tolerate infliximab, with non-smokers, patients with short duration of CD and patients with extraintestinal manifestations having a better clinical response.

REFERENCES

1. Devlin SM, Panaccione R. Adalimumab for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2008 ; 8 : 1011-1019.
2. Swoger JM, Loftus EV, Pardi DS et al. Adalimumab for Crohn's disease in clinical practice at an Academic Medical Center : the First 118 Patients. W1240
3. Seiderer J, Brand S, Dambacher J et al. Adalimumab in patients with Crohn's disease—safety and efficacy in an open-label single centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25 : 787-796.
4. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV Jr et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 1984-1989.
5. Papadakis KA, Shaye OA, Vasiliauskas EA et al. Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 75-79.
6. Karmiris K, Noman M, Schnitzler F et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab treatment in a single-center cohort of Crohn's disease patients who failed to infliximab treatment. W1221
7. Hinojosa J, Gomollón F, García S et al. Spanish Scientific Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active

Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab : a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25 : 409-418.

8. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007 ; 146 : 829-838.
9. Ho GT, Smith L, Aitken S et al. The use of adalimumab in the management of refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 27 : 308-315.
10. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease : the CLASSIC-I trial. *Gastroenterol* 2006 ; 130 : 323-333.
11. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JFet al. Early Crohn's disease shows high levels of remission to therapy with adalimumab : Sub-analysis of CHARM. Abstract presented at : ECCO 2007 Meeting.
12. Braun B et al. Rhapsody : Improvement in inflammatory bowel disease and psoriasis in patients with angylosing spondylitis. Abstract presented at EULAR 2008, AB0605.
13. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease : the CHARM trial. *Gastroenterol* 2007 ; 132 : 52-65.

NOUTĂŢI

EFECTELE ANTIPLACHETARE ALE STATINELOR SUNT MEDIATE LA NIVELUL PPARS

Statinele şi fibraţii sunt agenţi terapeutici hipolipemianţi prin numeroase alte mecanisme pleiotrope. Unele dintre aceste mecanisme, precum inhibarea funcţiei antiplachetare, au fost insuficient cunoscute până în prezent. Un studiu recent care a utilizat antagonişti ai PPARα şi PPARγ a demonstrat implicarea acestor familii de receptori în realizarea funcţiilor antiplachetare ale hipolipemiantelor. Efectul simvastatinei a fost prevenit prin utilizarea antagonistului GW9662 al PPARγ şi al antagonistului GW6471 al PPARα. Studiul evidenţiază, pentru prima dată în literatură, o cale comună prin care atât statinele cât şi fibraţii inhibă activarea plachetară şi contribuie la scăderea implicită a riscului cardiovascular *(*Ali FY, Armstrong PCJ et al. Antiplatelet actions of statins and fibrates are mediated by PPARs. *Arteriosclerosis, Thromb Vasc Biol* 2009 ; 29 : 706)

Corina Dima-Cozma

ALBUMINURIA – UN FACTOR PREDICTIV INDEPENDENT PENTRU DIABETUL DE TIP 2 LA SEXUL MASCULIN

Un studiu de cohortă prospectiv a inclus 4074 de subiecţi, cu vârsta cuprinsă între 30 şi 64 de ani, fără diabet la includerea în studiu. După o supraveghere de 9 ani, 1 caz de diabet a apărut la 171 de subiecţi (132/2056 la sexul masculin şi 39/1795 la sexul feminin) din cei 3851 de pacienţi care au fost evaluaţi pe tot parcursul studiului. Albuminuria a fost asociată cu diabetul într-o relaţie de tip doză-dependentă,doar la pacienţii de sex masculin, riscul relativ (RR) fiind cuprins între 1,81 şi 4,43 în funcţie de valorile albuminuriei, după ajustarea pentru indicele de masă corporală, activităţi sportive, fumat, circumferinţă abdominală, insulinorezistenţă, profil lipidic şi antecedente familiale pentru diabet. Prin excluderea subiecţilor cu tulburări bazale de glicoreglare RR a crescut, fiind cuprins între 3,28 şi 9,23. În concluzie, existenţa unei albuminurii crescute pare a avea valoare predictivă pentru riscul de diabet de tip 2, la sexul masculin, independent de anomaliile biologice bazale, sau de existenţa unei insulinorezistenţe. (Halimi JM et al. Urinary albumin excretion is a risk factor for diabetes mellitus in men, independently of initial metabolic profile and development of insulin resistance. The DESIR Study. *J Hypertens* 2009 ; 2 : 98-106).

Al.D. Ciochină

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

CONTRIBUŢII LA CUNOAŞTEREA IMPORTANŢEI SUPORTULUI NUTRIŢIONAL ENTERAL ÎN PANCREATITA ACUTĂ NECROTICO-HEMORAGICĂ

D. Stănescu[1], Doina Mihalache[2], Alina Nistor[1], Alina Buciu[1], O. Irimescu[1], Cristina Tiron[1], R. Gorceag[1]
Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
1. Spitalul Judeţean de Urgenţe "Sf. Ioan cel Nou" Suceava
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Clinica de Boli Infecţioase

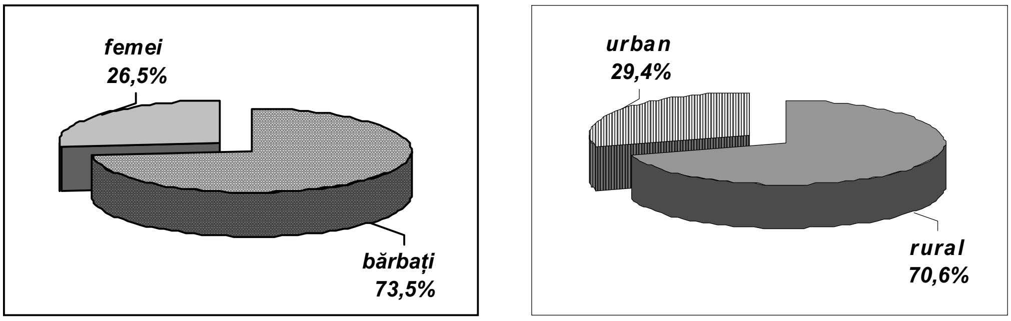
CONTRIBUTIONS TO ENTERAL NUTRITION SUPPORT IMPORTANCE KNOWLEDGE IN NECROTIC HEMORRHAGIC PANCREATITIS (Abstract) : A clinical retrospective study was carried out on a series of 68 cases with acute pancreatitis, admitted in the General Surgery Department, Suceava County Hospital, between 2006-2009. **Results** : A number of 50 men (73.5%) and 18 women (26.5%), aged between 29 and 69 was studied. Enteral nutrition (EN) with naso-jejunal tube placed by endoscopy was used in 55.8% of cases ; naso-gastric tube in 20 patients ; total parenteral nutrition (TPN) in 10 patients (14.7%). Average duration of nutrition was 15.5 days. Pancreatic complications were observed in 7 patients (70%) from the TPN group comparatively with only 11 (18.9%) in the EN group. There were no significant differences in mortality but significant in hospital costs. Conclusions : The EN support should be the preferred way of nutrition support in patients with acute pancreatitis, because it is associated with a lower incidence of infection and a reduced hospitalization. **Key words** : ACUTE PANCREATITIS, ENTERAL NUTRITION, RETROSPECTIVE STUDY

Pancreatita acută este o entitate patologică ce pune numeroase probleme de diagnostic şi tratament. Indiferent de factorii cauzali (metabolici, obstructivi, infecţioşi, idiopatici), procesul fiziopatologic constă în activarea şi eliberarea enzimelor pancreatice, cu răsunet local (distrucţie tisulară) şi sistemic (răspuns inflamator) (1).

Aproximativ 80% dintre pacienţi dezvoltă forme uşoare de boală, cu o mortalitate de 1%, comparativ cu cei cu forme severe, în care mortalitatea atinge 30% din cazuri (2, 3). Pancreatita acută severă (PAS) este însoţită de un sindrom de răspuns inflamator generalizat, caracterizat prin hipermetabolism ; catabolism proteic intens şi depletizarea depozitelor energetice ale organismului. Astfel, 30% din pacienţii cu PAS dezvoltă stare de malnutriţie, care creşte riscul mortalităţii prin disfuncţie imună, *sepsis* şi progresie spre disfuncţie multiplă de organ (4, 5, 6). Managementul actual al PAS presupune suport nutriţional, susţinerea funcţiilor vitale, controlul infecţiei prin antibioterapie cu spectru larg, ulterior ţintită ; procedurile chirurgicale invazive sunt rezervate pentru pancreatita biliară, cea cu necroză sterilă, insuficienţe pluriviscerale cu determinări septice secundare, abcese pancreatice (1).

MATERIAL ŞI METODE

Am efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de 68 pacienţi, cu vârsta între 29-69 ani, internaţi în Secţia de Chirurgie Generală şi Terapie Intensivă a Spitalului Judeţean



A. sex B. medii

Fig. 1. Distribuţia pe sex (A.) şi medii (B.) a pacienţilor incluşi în studiu

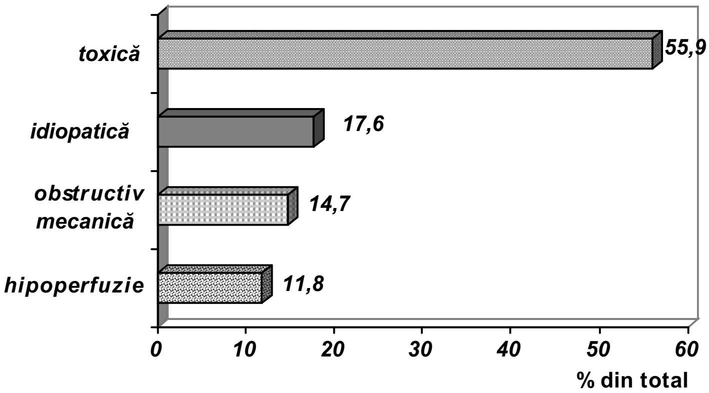


Fig. 2. Repartiţia pe categorii etiologice a pacienţilor cu pancreatită, incluşi în studiu

Suceava, în perioada ianuarie 2005 - decembrie 2009. Pacienţii incluşi în studiu au prezentat diagnosticul de pancreatită acută necrotico-hemoragică, stabilit pe criterii clinice, paraclinice de laborator şi imagistice, iar scorurile de gravitate utilizate au fost APACHE II şi RANSON.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. *Distribuţia pe sex şi medii* a evidenţiat predominanţa bărbaţilor (50 cazuri – 73,5%) şi a pacienţilor din mediul rural (70,6%) (fig. 1, 2).

2. *Aspecte etiol*ogice. S-a evidenţiat predominanţa cazurilor produse prin agenţi toxici (38 pacienţi -55,9%), urmată de pancreatită idiopatică (12 cazuri -17,6%), iar cea obstructiv-mecanică şi prin hipoperfuzie pancreatică, în 10, respectiv 8 cazuri (fig. 2).

3. *Metodele de diagnostic* au inclus investigaţii paraclinice : amilazemia, amilazuria, lipaza serică, calciul seric, ecografia abdominală, radiografia abdominală simplă, computer tomografia (în 30 cazuri – 44,1%), iar diagnosticul intraoperator s-a realizat pentru 8 (11,7%) pacienţi.

4. *Suportul nutriţional* a fost indicat în raport cu valorile scorului de gravitate APACHE II care a fost de 8-9 pentru 24 bolnavi ; de 11-13 la 28 pacienţi, iar în 16 cazuri nu s-a putut evalua (fig. 3).

Alimentaţia enterală s-a administrat bolnavilor care au prezentat scor APACHE II mai mic de 9 şi RANSON de până la 3. S-au plasat sonde de alimentaţie jejunală, endo-

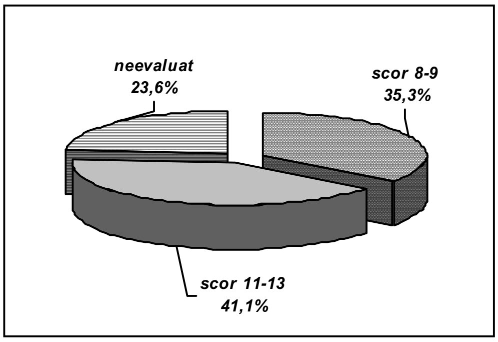


Fig. 3. Repartiţia cazurilor în raport cu valorile scorului APACHE II

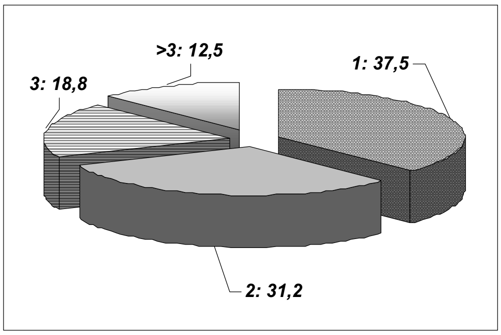


Fig. 4. Frecvenţa intervenţiilor chirurgicale pentru un lot de 35 pacienţi cu pancreatită acută necrotico-hemoragică

scopic sau intraoperator, la 25-30 cm de ligamentul Treitz. Pe aceste sonde, s-au administrat Fresubin şi ser fiziologic, în raport de 1 /3, cu ritm de administrare de 5 ml/oră, cu creştere progresivă în funcţie de toleranţa digestivă, ajungându-se, astfel, în a 6-a zi postoperator la 100 ml/oră – 2400 ml/24 ore (2400 kcal/zi).

5. Particularităţi ale programului nutriţional. Din lotul studiat, 58 pacienţi cu toleranţă digestivă satisfăcătoare, au primit nutriţie enterală : prin sondă nazo-jejunală, plasată endoscopic sau intraoperator, în 38 (55,9%) cazuri şi pe sondă nazo-gastrică, 20 (29,4%). Un număr de 10 (14,7%) pacienţi cu intoleranţă digestivă au primit nutriţie parenterală totală (glucoză 10%, intralipid, aminoplasmal, dipeptiven).

6. Date referitoare la intervenţia chirurgicală. La 32 pacienţi din 68 (47,1%) a fost necesară intervenţia chirurgicală. În 12 (37,5%) cazuri, s-a aplicat o singură intervenţie (capsulotomie, necrectomie) ; 10 (31,2%) au necesitat 2 ; 6 (18,8%), 3 ; iar 4 (12,5%) un număr mai mare de 3 intervenţii chirurgicale (fig. 4). Cei cu mai mult de o intervenţie au beneficiat de evacuarea abceselor şi drenajul acestora.

Momentul intervenţiei chirurgicale a fost în primele 3 săptămâni de la debutul procesului pancreatitic, în 12 cazuri şi după acest interval de timp la alţi 23 bolnavi (65,7%).

7. Durata spitalizării a fost, în medie, de 33 zile, în lotul cu nutriţie parenterală totală (NPT), comparativ cu 21 zile pentru pacienţii cu nutriţie enterală (NE). Din lotul cu NPT, 7 (70,0%) cazuri au dezvoltat complicaţii septice, pulmonare, abdominale, urinare, comparativ cu 18 (31,0%) în grupul cu NE, care au dezvoltat enterocolite aseptice.

Din lotul de 68 cazuri studiate, este instructiv cazul unui pacient, în vârstă de 53 ani, internat în secţia de chirurgie generală, pentru febră, dureri abdominale difuze, absenţa tranzitului intestinal pentru gaze şi materii fecale, greţuri, vărsături, fenomene instalate insidios timp de 7 zile.

De menţionat că pacientul a fost internat şi tratat în spital (cu 2 luni anterior spitalizării actuale) cu diagnosticul de pancreatită acută necrotico-hemoragică, pentru care s-a intervenit chirurgical, practicându-se capsulotomie pancreatică. Evoluţia pacientului a fost lent favorabilă, sub tratament şi suport nutriţional (pe sondă nazo-gastrică, ulterior *per os*), hemodinamic, anti-bioterapie cu spectru larg, Imipenem 500 mg la 6 ore, antisecretorii pancreatice. S-a externat în stare ameliorată, după şase săptămâni de spitalizare.

La reinternare, pacientul avea o stare generală de gravitate medie, tegumente palide, extremităţi calde, frecvenţă respiratorie : 24/min., TA = 100/60 mmHg, frecvenţa cardiacă + 120 b/min., diureza=1000 ml/24 ore, abdomen mărit de volum, cu cicatrice postoperatorii, dureros difuz, timpanism percutor şi tranzit intestinal prezent. Bilanţul paraclinic hematologic şi biochimic a evidenţiat leucocitoză (21.000/mm^3) cu neutrofile, anemie uşoară (Hb=10 g/dl, Ht=31,6%), trombocitoză (500.000/ mm^3), sindrom hepatocitolitic moderat (TGOc=57U/l, TGP=100U/l), colestatic (Bt=5,49 mg/dl, Bd=4,54 mg/dl), disfuncţie renală uşoară (uree=56,1 mg/dl), disfuncţie metabolică (RA=16, glicemie=150 mg/dl). Scor de gravitate APACHE II – 9 puncte.

Imagistic, s-a evidenţiat atelectazie bazală stângă şi niveluri hidroaerice în flancul drept, iar ecografia abdominală a pus în evidenţă prezenţa a două colecţii lichidiene la nivelul corpului şi al cozii pancreasului.

S-a intervenit chirurgical la 6 zile de la internare (pacient febril, durere abdominală intensă, oligurie, presiune intraabdominală mai mare de 30 cm H_2O), practicându-se necrectomie, evacuarea abceselor şi drenajul cavităţii abdominale. Din lichidul peritoneal, recoltat intraoperator, s-a izolat *Proteus mirabilis* şi *Escherichia coli*. S-a efectuat o antibioterapie ţintită, administrându-se Meronem 3g/zi, timp de 10 zile.

Suportul nutriţional enteral a fost introdus din prima zi de internare (aport *per os* minim) şi ulterior din ziua 1 postoperator alimentaţie pe sonda nazo-jejunală. Alimentaţiei enterale i s-a asociat cea parenterală, în scopul suplimentării necesarului metabolic caracteristic stării hipercatabolice din pancreatită.

Pacientul a beneficiat de suport ventilator 8 ore postoperator, suport hemodinamic şi nu a necesitat suport inotrop, vasopresor sau mijloace de epurare extrarenală. Controlul secreţiei pancreatice s-a realizat prin aspiraţie gastrică, blocante H_2, analogi de somatostatine.

Evoluţia pacientului a fost lent favorabilă, grevată de apariţia complicaţiilor : fistulă digestivă prin escară pe tub de dren, tratată conservator şi un episod de hemoragie digestivă superioară, prin gastrită hemoragică. S-a externat după 49 de zile de spitalizare.

CONCLUZII

Pancreatita acută rămâne o patologie dificil de „manageriat”, atât chirurgical, cât şi din punct de vedere al terapiei intensive, dar alimentaţia enterală (jejunală) este bine tolerată încă din stadiile iniţiale ale bolii, fiind puţin costisitoare şi cu risc mai mic de dezvoltare a complicaţiilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Grigoraş I. Pancreatita acută – forma severă. *Chirurgia* 2005 ; 1 (1) : 9-17.
2. Ioannidis O, Lavrentieva A. Nutritional support in acue pancreatitis. *JOP* 2009 ; 4 : 375-390.
3. Qiang PC. Enteral nutrition and acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2001 ; 7 (2) : 185-192.
4. Dervenis C. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis : future development. *Pancreas* 2004 ; 5 (2) : 60-63.
5. Kung J et al. Early nasogastric enteral nutrition for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007 ; 13 (39) : 5253-5260.
6. Siow E. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Critical Care Nu*rse 2008 ; 28 : 19-30.
7. Strâmbu V, Iorga S, Constantin V et al. Momentul operator în funcţie de etiologia pancreatitelor acute. *Chirurgia* 2007 ; 102 suppl 1, S30.
8. Copotoiu C, Popa V, Copotoiu S. Managementul chirurgical în pancreatita acută severă. *Chirurgia* 2007 ; 102 suppl. 1, S31.
9. Botoi G, Ancercou A. Interleukina 17 – marker prognostic al pancretitei acute severe. *Chirurgia* 2009 ; 104 (4), 431-438.
10. Olah AG, Pardavi T, Belagyi L. Preventive strategies for septic complications of acute pancreatitis. *Chirurgia* 2007 ; 101 (4) : 383-388.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

PARTICULARITĂŢI EVOLUTIVE ALE FORMELOR SEVERE DE HEPATITĂ VIRALĂ ACUTĂ. STUDIU PE 72 DE CAZURI

Elvira Antoniu[1], V. Luca[2]
1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Spitalul Judeţean Bacău
Secţia Boli Infecţioase adulţi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Generală
2. Disciplina de Boli Infecţioase

EVOLUTIVE PARTICULARITIES OF THE SEVERE FORMS OF ACUTE VIRAL HEPATITIS (Abstract): The fulminant hepatic failure is a dramatic complication of acute viral hepatitis. Despite therapeutical efforts, the mortality of these forms of acute hepatitis is rated in most studies from 60 to 90%. **Material and method**: We made a retrospective study that included 2014 patients hospitalized at the Bacau County Hospital from January 1996 to December 2005 with the diagnosis of acute viral hepatitis. Among these, 72 patients presented severe forms of hepatitis. **Results**: 13 patients presented fulminant hepatic failure. In most cases, etiology was represented by the B-type virus (66.7%). Defining for the fulminant form of hepatitis are the Quick index under 50%, the increase of total serum bilirubine and the leucocitosis associated with neutrophilia. **Conclusions**: Mortality in fulminant forms of hepatitis was of 61.5%, respectively 75% in the case of the B-type viral hepatitis. **Key words**: SEVERE ACUTE HEPATITIS, FULMINANT HEPATIC FAILURE, B - TYPE ACUTE HEPATITIS

Insuficienţa hepatică fulminantă se referă la dezvoltarea rapidă a unei afectări hepatice însoţită de deficit de sinteză şi encefalopatie la o persoană care avea anterior o funcţie hepatică normală sau o hepatopatie compensată. În decursul timpului, au fost propuse mai multe definiţii pentru hepatita fulminantă (1), dintre care am reţinut:

- Dezvoltarea encefalopatiei în mai puţin de opt săptămâni de la debutul simptomelor la un pacient fără o hepatopatie preexistentă (2)
- Apariţia encefalopatiei în mai puţin de două săptămâni de la apariţia icterului, la pacienţii cu o afectare hepatică preexistentă (3).

Pacienţii care prezintă o deteriorare rapidă a funcţiei hepatice, cu dezvoltarea encefalopatiei în mai puţin de şase luni, sunt consideraţi a avea o formă subfulminantă de hepatită. Definirea formelor severe de hepatită acută este mai puţin standardizată, majoritatea autorilor considerând definitoriu un INR > 1,5 - 2, la care se adaugă severitatea sindromului de hepatocitoliză şi creşterea bilirubinei serice (4,5,6).

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul studiat a inclus 2014 pacienţi internaţi cu diagnosticul de hepatită virală acută în Secţia de Boli Infecţioase a Spitalului Judeţean Bacău în perioada 1 ianuarie 1996 - 31 decembrie 2005.

Am considerat forme severe de hepatită virală cazurile care au prezentat:

1. Anamnestic - persistenţa şi agravarea manifestărilor clinice de la debut (sindrom

dispeptic, neurastenic, pseudogripal)

2. Clinic - intensificarea icterului, prezenţa şi agravarea sindromului hemoragipar (epistaxis, purpură cutanată, melenă), reducerea dimensiunilor ficatului la examene repetate, prezenţa “foetor”- ului hepatic şi/ sau a “flapping tremor”, astenie intensă, adinamie, insomnie sau somnolenţă, nervozitate, nelinişte
3. Paraclinic - prezenţa şi agravarea rapidă a sindromului de hepatocitoliză, menţinerea sau agravarea sindromului biliosecretor, coagulograma constant şi rapid agravată, evidenţiată prin determinarea concentraţiei complexului protrombinic (indice Quick sub 50%), perturbări severe hidro – electrolitice şi acido – bazice, prezenţa unei leucocitoze cu neutrofilie.

Formele fulminante au inclus cazurile cu tablou clinic şi biochimic de insuficienţă hepatică acută.

REZULTATE

Forma severă a bolii a fost înregistrată la 72 pacienţi (3,6%), dintre care 58 au prezentat forma non- fulminantă, 13 forma fulminantă şi 1 pacient forma subfulminantă.

Repartiţia formelor severe în funcţie de etiologia hepatitei virale este prezentată în figura 1. Se constată că etiologia predominantă este reprezentată de hepatita virală B.

Repartiţia pe sexe a cazurilor de hepatită acută severă evidenţiază predominanţa sexului masculin - 44 cazuri (61,1%), faţă de 28 cazuri (38,9%) la sexul feminin.

Distribuţia cazurilor pe grupe de vârstă evidenţiază preponderenţa formelor severe la tineri şi adultul tânăr (tab. I).

Au fost identificaţi unii posibili factori de risc pentru apariţia formei severe de hepatită virală : efortul fizic, internarea tardivă, antecedente personale patologice (hepatită cronică virală B, hepatită cronică toxică etanolică, insuficienţă renală cronică, diabet zaharat).

Următoarele manifestări clinice au reprezentat factori de prognostic rezervat :

- reducerea rapidă a dimensiunilor ficatului
- sindromul hemoragipar, prezent în formele severe de hepatită virală cu : gingivoragii (16 cazuri), metroragie (3 cazuri), hematemeză (6 cazuri), melenă (4 cazuri)
- encefalopatia hepatică, ce a determinat stare de comă până la gradul I – II la cazurile care au supravieţuit şi până la gradul IV la cele care au decedat

Din punct de vedere clinic şi paraclinic, formele severe de hepatită virală au prezentat următoarele caracteristici :

- media perioadei de incubaţie mai scurtă decât în formele medii (32,6 vs. 41,8 zile)
- durata medie de spitalizare mai mare decât în formele medii (20,3 zile vs. 17,9 zile)
- sindroamele dominante ale perioadei de debut au fost cel neuropsihic (46,5%) şi cel digestiv (41,3%)

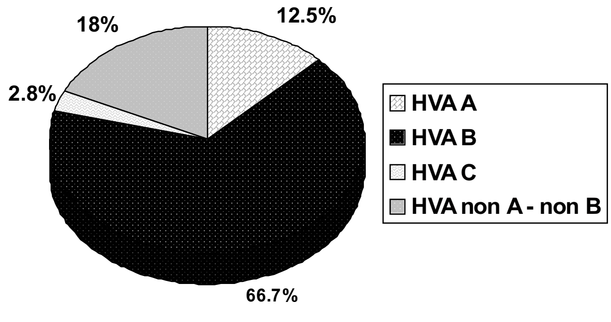


Fig. 1. Repartiţia formelor severe în funcţie de tipul hepatitei virale

TABELUL I

Distribuţia formelor severe în funcţie de vârstă şi etiologie

Grupa de vârstă (ani)	Tipul hepatitei							
	HVA-A		HVA-B		HVA-C		HVA non-A non-B	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
16-19	2	22,2	8	16,7	1	50,0	6	46,1
20-29	3	33,4	29	60,4	1	50,0	5	38,5
30-39	2	22,2	5	10,4	-	-	1	7,7
40-49	2	22,2	4	8,3	-	-	1	7,7
50-59	-	-	2	4,2	-	-	-	-
60-69	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	**9**	**100**	**48**	**100**	**2**	**100**	**13**	**100**

- valoarea medie a ALAT mai mare în raport cu cea din formele medii (1780 u/L vs. 1635 u/L)
- intensitate mai mare a icterului faţă de formele medii (bilirubinemie totală medie 15,2 mg% vs. 14,1 mg%)

A fost folosit ca principal factor de monitorizare şi prognostic paraclinic indicele Quick. Acesta a avut valori cuprinse între <10% şi 55% (timp Quick cu valoare medie de 19 secunde).

În funcţie de intensitatea manifestărilor clinice şi rezultatele examenelor paraclinice, formele severe de hepatită virală au fost împărţite în următoarele forme clinice : non – fulminantă, fulminantă şi subfulminantă (tab. II).

HEPATITELE VIRALE FULMINANTE

Studiul actual a fost efectuat pe un număr de 13 cazuri de hepatită virală fulminantă internate în perioada ianuarie 1996 - decembrie 2005. Rezultă că ponderea hepatitelor virale fulminante a fost de 0,64% din numărul total de hepatite internate în intervalul menţionat şi de 18% din totalul de forme severe de hepatită virală.

Opt cazuri de hepatită fulminantă au fost determinate de virusul hepatitic B, iar în 5 cazuri etiologia nu putut fi stabilită. Hepatita fulminantă cu virus B a reprezentat 1,27% din totalul cazurilor de hepatită virală B, procent care îl depăşeşte pe cel de 1% citat în literatura de specialitate.

Pacienţii au avut vârste cuprinse între 17 şi 26 de ani, cu o medie de 21 de ani, confirmând astfel faptul că formele severe de hepatită virală, de tip acut şi supraacut, sunt caracteristice vârstei tinere.

Nu a existat o diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte sexul pacienţilor (7 bărbaţi şi 6 femei) şi mediul de rezidenţă (7 pacienţi din mediul urban şi 6 pacienţi din mediul rural).

Nu au putut fi stabilite sursa şi modul

TABELUL II

Distribuţia formelor severe în funcţie de tipul hepatitei virale

Forme severe	Tipul hepatitei virale							
	HVA-A		HVA-B		HVA-C		HVA non-A non-B	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Forma non-fulminantă	9	100	39	81,2	2	100	8	61,5
Forma fulminantă	-	-	8	16,7	-	-	5	38,5
Forma subfulminantă	-	-	1	2,1	-	-	-	-
Total	**9**	**100**	**48**	**100**	**2**	**100**	**13**	**100**

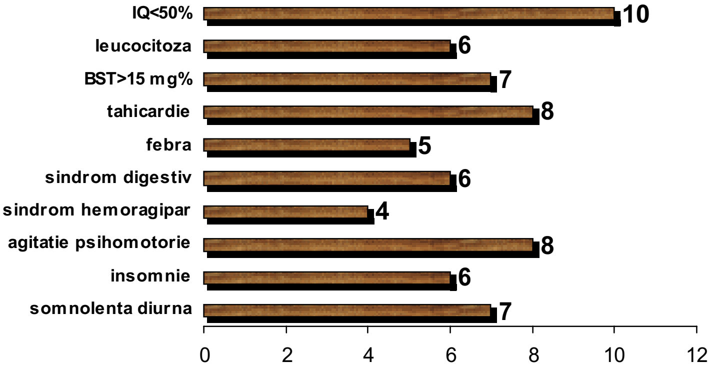


Fig. 2. Manifestări premonitorii comei

de transmitere a infecţiei.

Au predominat tipurile de debut neuropsihic şi digestiv.

Durata perioadei preicterice a variat între 1 şi 14 zile, fiind sub 7 zile la 8 din cele 13 cazuri. Durata spitalizării a fost cuprinsă între 1 şi 30 de zile.

Au prezentat comă încă de la internare 4 pacienţi. În celelalte cazuri instalarea comei s-a produs după un interval de timp cuprins între 1 şi 8 zile. Manifestările premonitorii comei sunt prezentate în figura 2.

Reiese că cele mai frecvente manifestări clinice care au precedat instalarea comei au fost: somnolenţa, agitaţia, tahicardia, intensificarea sindromului digestiv şi febra. La acestea s-au adăugat modificările testelor de laborator: creşterea bilirubinei serice totale, apariţia leucocitozei şi scăderea indicelui Quick sub 50%.

În primele stadii ale comei s-au constatat stare de confuzie accentuată, halucinaţii, delir, agitaţie psiho-motorie, urmate de comă profundă, cu inexcitabilitate completă. Febra, cu valori ridicate (39^0-40^0) a fost prezentă la 8 pacienţi.

Sindromul hemoragipar s-a manifestat prin: gingivoragii (4 cazuri), epistaxis (3 cazuri), hematemeză (5 cazuri), melenă (3 cazuri).

Durata comei hepatice a fost cuprinsă între 1 şi 6 zile, cu o medie de 3,2 zile.

Valorile ALAT au fost crescute între 26,4 şi 145,2 ori faţă de valoarea normală. Bilirubina serică totală a fost crescută până la 10 mg% la 3 pacienţi, între 10 şi 20 mg% la 7 pacienţi şi între 20-30 mg% la 3 pacienţi. Leucocitoza a fost prezentă la 8 pacienţi, cu valori până la 28.600 leucocite/mm^3. Coagulograma a indicat un timp Quick cu o valoare medie de 21 secunde şi următoarele valori ale concentraţiei de protrombină: sub 32% în 2 cazuri, sub 20% în 3 cazuri şi sub 10% în 8 cazuri.

În 3 cazuri de hepatită fulminantă cu virus B, AgHBs a fost absent în momentul instalării comei. Într-un caz AgHBs a fost prezent în ziua instalării comei şi absent după 3 zile de la instalarea acesteia. Doi dintre aceşti pacienţi au supravieţuit.

În lotul general de pacienţi cu hepatită fulminantă (13 cazuri) au fost înregistrate 8 decese, rezultând o mortalitate de 61,5%. Din cei 8 pacienţi cu hepatită fulminantă cu virus B au supravieţuit doi pacienţi (mortalitate 75%).

DISCUŢII

Analiza caracteristicilor epidemiologice, clinice şi de laborator ale acestor pacienţi a permis identificarea următoarelor particularităţi clinico - evolutive:

- Prezintă forme severe de boală în special adulţii tineri, de sex masculin.
- Ar putea constitui factori de risc pentru apariţia formei severe de hepatită virală

efortul fizic depus în perioada prodromală, internarea tardivă şi antecedentele patologice ale unor pacienţi.

- Hepatita virală B este probabil cea mai comună cauză de hepatită fulminantă (7). Mai mult, incidenţa insuficienţei hepatice fulminante este subestimată în condiţiile infecţiei cu tulpini virale B mutante de tip *precore* sau pre-S, care determină infecţie fără a genera AgHBs sau AgHBe, astfel încât este necesară efectuarea PCR pentru stabilirea etiologiei (8). În SUA se înregistrează aproximativ 2000 de cazuri de hepatită acută fulminantă anual (9). În lotul nostru, incidenţa hepatitei fulminante şi ponderea hepatitei virale B în cadrul acesteia se înscriu în valorile citate în literatură. Procentul de 7,3% al formelor severe de boală se apropie de valoarea maximă de 7 % citată de Voiculescu (10). În acest lot de studiu incidenţa hepatitei virale fulminante a fost de 0,66 %, valoare ce se încadrează între limitele de 0,5 % şi 1 % admise în literatură (11).
- Hepatita fulminantă a afectat tineri la care au predominat o durată a perioadei preicterice sub 7 zile şi tipurile de debut digestiv şi neuropsihic de boală.
- Semnele clinice premonitorii comei cu incidenţa cea mai crescută au fost : febra, tahicardia, agitaţia, insomnia şi intensificarea sindromului digestiv. Instalarea acestora trebuie să atragă atenţia asupra unei potenţiale evoluţii nefavorabile a maladiei.
- Manifestările paraclinice dominante constau în scăderea indicelui Quick sub 50%, creşterea bilirubinei serice totale (în majoritatea cazurilor, peste 10 mg%) şi leucocitoza.
- Decesele au fost înregistrate la pacienţi tineri, fără diferenţe între sexe, la 75% dintre aceştia stabilindu-se etiologia VHB. Raportat la întregul lot studiat, mortalitatea a fost de 0,39%, care se încadrează într-o paletă foarte largă de rezultate raportate de alte studii, variind între 0,17% şi 2,6% (12). În literatura recentă internaţională (13) este menţionată o rată de supravieţuire de 50-60% în cazul formelor fulminante de hepatită acută virală, în special datorită efectuării transplantului hepatic. Raportat la numărul cazurilor de hepatită fulminantă, mortalitatea a fost de 61,5%, mai mică decât cea raportată de alte studii în absenţa transplantului hepatic (14).

CONCLUZII

Hepatita acută cu virus B este cauza cea mai frecventă de insuficienţă hepatică acută, incidenţa în lotul nostru fiind similară cu cea citată în literatură. Formele severe afectează în special adulţii tineri, de sex masculin. Perioada preicterică a fost în general mai scurtă de 7 zile, predominând tipul de debut digestive şi neuropsihic. Manifestările paraclinice definitorii sunt scăderea IQ sub 50%, creşterea bilirubinei serice totale şi leucocitoza cu neutrofilie. Mortalitatea în cazul formelor fulminante de hepatită acută virală a fost de 61,5%, respectiv de 75% dacă etiologia este reprezentată de hepatita virală B.

BIBLIOGRAFIE

1. *** Fulminant hepatic failure : definition, etiology and prognostic indicators (www.uptodate.com, accesat la data de 5.12.2008)
2. Trey C, Davidson LS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liv Dis* 1970 ; 3 : 282-298.
3. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure : definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986 ; 6 (2) : 97-106.

4. Kondili LA, Osman H, Mutimer D. The use of lamivudine for patients with acute hepatitis B (a series of cases). *J Viral Hepatitis* 2004 ; 11 : 427- 431.
5. Schmilovitz-Weiss H, Ben-Ari Z, Sikuler E et al. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B : a pilot study. *Liver Int* 2004 ; 24 : 547-551.
6. Tillmann HL, Hadem J, Schneider A et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B compared to historic control at one center. *J Hepatology* 2005 ; 42 (Suppl 2) : 193.
7. O'Grady JG, Portmann B, Williams R. Fulminant hepatic failure. In : Schiff L, Schiff R editors. *Diseases of the Liver*. 7th ed., vol 2. Philadelphia : JB Lippincott, 1993, 1077-1090.
8. Wright TL, Mamish D, Combs C et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1992 ; 339 (8799) : 952-955.
9. Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C et al. Fulminant hepatic failure : summary of a workshop. *Hepatology* 1995 ; 21 (1) : 240-252.
10. Voiculescu M. *Hepatită virală*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1977.
11. Păun L. *Tratamentul infecţiilor acute severe*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1985.
12. Hurezeanu D, Cupşa A, Canciovici C. Hepatita virală acută fulminantă. Studiu clinico - biologic şi histopatologic. *Rev Rom Boli Infect* 2003 ; 2 : 104-107.
13. *** Sood G. Acute liver failure (www.emedicine.medscape.com, accesat la data de 2.12.2008).
14. Vâţă A, Miftode E, Mihalache D et al. Hepatite fulminante determinate de virusul hepatitic B. *Infecţio Ro* 2006 ; 1 : 35–38.

NOUTĂŢI

UN PLAN STRATEGIC DE CONTROL AL ENCEFALITEI JAPONEZE PÂNĂ ÎN ANUL 2015

În ultimii ani au fost înregistrate mari progrese în controlul encefalitei japoneze (JE), datorită unei supravegheri mai eficiente şi semnificativ mai extinse în zonele endemice, unui vaccin sigur, eficient şi cu un cost acceptabil şi introducerii unor programe de imunizare în mai multe ţări, prin eforturile susţinute ale factorilor responsabili. Toţi partenerii implicaţi în acest efort comun (ONG-uri internaţionale, OMS, UNICEF, CDC, unele universităţi) trebuie să se asigure că ultimele descoperiri pot fi incluse într-un plan strategic pentru controlul encefalitei japoneze, până în 2015 sau chiar mai înainte, în acord cu priorităţile ţărilor vizate. În acest parteneriat, fiecare membru trebuie să îşi asume anumite responsabilităţi pentru a susţine progresele făcute şi să dinamizeze colectarea de fonduri pentru zonele afectate. Pentru atingerea obiectivelor propuse este esenţială înţelegerea bolii, printr-un atent proces de monitorizare. Un alt mijloc este asigurarea pentru ţările sărace afectate a unor vaccinuri sigure şi la un preţ accesibil şi acordarea de consultanţă ştiinţifică. În final, mediatizare intensă va menţine encefalita japoneză în actualitate, pe agendele naţionale, regionale şi internaţionale. Encefalita japoneză poate fi controlată, diminuând efortul la nivel naţional pentru multe sisteme de îngrijiri de sănătate şi protejând copiii vulnerabili, respectiv familiile lor, care sunt cele mai expuse acestui pericol (Elias C, Okwo-Bele JM, Fischer M, A strategic plan for Japanese encephalitis control by 2015. *Lancet Inf Dis* 2009 ; 9 (1) : 7).

F.D. Petrariu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

EVALUAREA GRADULUI DE ASOCIERE CATEGORIE PROFESIONALĂ – BOLI CARDIOVASCULARE LA PACIENŢII INTERNAŢI ÎNTR-O CLINICĂ DE BOLI PROFESIONALE

Odetta Duma[1], Brânduşa Constantin[2], Liliana Tarţău[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de Sănătate Publică şi Management
2. Disciplina de Medicina Muncii
3. Disciplina de Farmacologie

ASSESSMENT OF THE ASSOCIATION BETWEEN OCCUPATIONAL STATUS - CARDIOVASCULAR DISEASES AMONG INPATIENTS OF AN OCCUPATIONAL DISEASES CLINIC (Abstract): The objective of this paper is to study the association occupation - cardiovascular diseases in a clinic of occupational diseases from Rehabilitation University Hospital, Iaşi, Romania. **Material and methods**: The survey represents a descriptive analysis of 2003-2007 data regarding the 1771 first admitted and new diagnosed patients. The association between occupation and cardiovascular diseases was assessed using odds ratio (point estimate and 95% confidence interval). **Results**: A special attention must be paid for smoking reduction among miners (specific prevalence 67.86 per 100 patients) and for overweight in administrative staff (54.32 cases with body mass index > 30 kg/m^2 per 100 inpatients). The most significant and strong association between occupational status - cardiovascular diseases has been recorded in administrative staff (ischaemic heart - odds ratio =12.47; hypertensive heart disease - odds ratio =2.49) and in civil engineering (ischaemic heart disease- odds ratio =3.12; hypertensive heart disease - odds ratio =1.81). **Conclusions**: Activities in cardiovascular disease prevention should focus on those occupational sectors where cardiovascular risks are most prevalent. Early diagnosis of cardiovascular diseases in connection with risk factors may prevent a premature death, affecting workforce, with medical and socio-economical consequences. Cooperation between general practitioner - occupational diseases specialist - cardiologist may improve the efficiency of prevention programs. **Key words**: BLOOD HYPERTENSION, ISCHEMIC HEART DISEASE, CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, WORK-RELATED DISEASES, OCCUPATIONAL MEDICINE

Bolile cardiovasculare se numără printre cauzele cele mai frecvente de morbiditate şi mortalitate în rândul populaţiei active, mai ales în ţările industrializate, dar şi în cele în curs de dezvoltare; în ţările industrializate, între 15% şi 20% dintre persoanele active suferă de o maladie cardiovasculară, apărută mai devreme sau mai târziu pe parcursul carierei lor; riscul creşte o dată cu vârsta: între 45 şi 64 ani mai mult de o treime din decese se înregistrează la bărbaţi, respectiv un sfert la femei (1,2,3).

La nivel mondial boala coronariană este prima cauză de mortalitate şi de letalitate (12,2%), iar hipertensiunea arterială ocupă locul 14 în ierarhie, cu o letalitate de 1,7%. Conform *World Health Statistics* 2008 predicţiile pentru anul 2030 plasează boala coronariană tot pe primul loc, dar cu o letalitate în creştere (14,2 %), şi hipertensiunea arterială pe locul opt (2,1%) (4).

Pentru România, ca de altfel pentru toate ţările europene, bolile cardiovasculare constituie o importantă problemă de sănătate publică, modelul mortalităţii analizat prin structura pe cauze a deceselor aratând că în anul 2006 62% din totalul deceselor erau cauzate de aceste afecţiuni. Datorită nivelului înalt al ratei standardizate de mortalitate prin bolile aparatului circulator (479 decese la 100.000 locuitori), indiferent de vârstă, România se situează printre ţările europene cu niveluri crescute, cu o valoare de aproximativ 2,5 ori mai mare decât valoarea medie pentru Uniunea Europeană. Astfel, rata standardizată este în Franţa de 118, în Belgia de 162, în Olanda 171, iar în Danemarca de 182 decese la 100.000 locuitori (4, 5).

Modelul prevalenţei îmbolnăvirilor după vârsta de 15 ani (evaluat în cadrul anchetei efectuate de Ministerul Sănătăţii în 1997) are pe primul loc bolile cardiovasculare (37.43 cazuri de boală cardiovasculară la 100 persoane în mediu rural şi 39.29 în mediu urban)(6).

Decesul prematur (evaluat prin numărul de om - ani de viaţă pierduţi prin decesul înaintea vârstei de 65 de ani – ani potenţiali de viaţă pierduţi - APVP) este utilizat din ce în ce mai des în evaluarea mortalităţii (7, 8). Bolile aparatului circulator au reprezentat în România (2006) o cauză importantă generatoare de deces prematur: la femei 19% din totalul APVP, locul doi după tumorile maligne (23% din totalul APVP), iar la bărbaţi 22% din totalul APVP, locul doi după accidente (23% din totalul APVP) (5).

Lucrarea a avut drept scop evaluarea morbidităţii prin boli cardiovasculare în Clinica de Medicina Muncii, Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi şi a intensităţii asocierii cu apartenenţa la o anumită categorie profesională.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul are un caracter descriptiv şi s-a realizat pe un interval de patru ani (mai 2003 - aprilie 2007). Lotul investigat a cuprins 1771 pacienţi spitalizaţi în clinică şi care proveneau din locuri de muncă cu variate caracteristici ocupaţionale; pacientul aflat la prima internare în clinică a fost considerat caz nou. Suportul informativ a fost reprezentat de foile de observaţie clinică şi copiile după cartea de muncă.

Prelucrarea statistică a datelor primare a permis evaluarea morbidităţii spitalizate pentru hipertensiune arterială şi cardiopatie ischemică la pacienţii din Clinica de Medicina Muncii, Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi.

Gradul de asociere dintre afecţiunile cardio-vasculare (hipertensiune arterială - HTA, cardiopatie ischemică - CPI) şi categoria profesională considerată ca factor de risc s-a evaluat cu *odds ratio* valoarea punctuală şi respectiv intervalul de confidenţă IC_{95}. Asocierea factor de risc – boală a fost considerată semnificativă ($p \leq 0{,}05$) atunci când IC_{95} nu includea valoarea 100.

Următorii factori de risc au fost luaţi în considerare:

- fumatul zilnic > 10 ţigări;
- antecedente eredo-colaterale privind obezitatea, sindromul dislipidemic, diabetul zaharat, bolile cardiovasculare;
- obezitate (indicele de masă corporală IMC > 30 kg/m^2);

Baza de date s-a realizat în Microsoft Acces din pachetul Microsoft Office, iar prelucrarea datelor s-a făcut cu programul EPIINFO 2004.

REZULTATE

Lotul investigat a cuprins 559 subiecţi de sex masculin (31,56%) şi respectiv 1212 subiecţi de sex feminin (64,34%). Preponderenţa sexului feminin (aproape dublu faţă de sexul masculin) atrage atenţia asupra fenomenului de supramorbiditate feminină.

Vârsta a variat de la 20 la 77 de ani. Indicatorii de tendinţă centrală pentru vârstă au fost foarte apropiaţi ca valoare (media

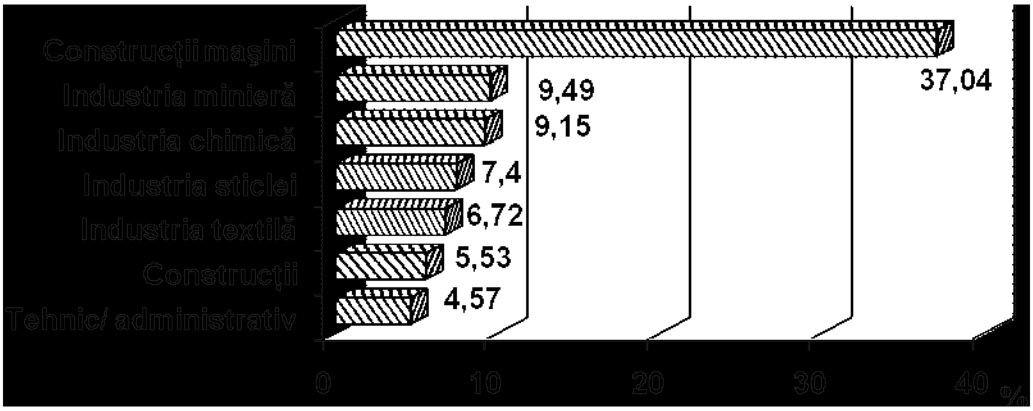


Fig.1. Principalele domenii de activitate ale pacienţilor investigaţi

TABELUL I
Distribuţia pe domenii de activitate a pacienţilor cu boli cardiovasculare

Domeniu activitate	Total	HTA		CPI	
		Nr.	PSV* (%)	Nr.	PSV* (%)
Industria minieră	168	12	7,14	8	4,76
Construcţii maşini	656	72	10,97	8	1,22
Industria chimică	162	16	9,88	4	2,47
Industria sticlei	131	10	7,63	4	3,05
Industria textilă	119	12	10,08	5	3,36
Construcţii	98	14	14,28	6	5,10
Tehnic-administrativ	81	15	18,52	3	3,70

*Prevalenţa specifică pe domenii de activitate

47,96 ± 8,82 ani; mediana 48 ani; modul 47 ani), ceea ce evidenţiază distribuţia simetrică, gaussiană a cazurilor dupa variabila vârstă.

Structura pe meserii a inclus o paletă amplă, cele mai frecvente domenii din care proveneau pacienţii fiind descrise în fig. 1.

Morbiditatea spitalizată pentru cazurile cu boli cardiovasculare aflate la prima internare în Clinica de Medicina Muncii, Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi a relevat valori de 9,20 cazuri de hipertensiune arterială la 100 persoane internate şi respectiv 1,98 cazuri de cardiopatie ischemică la 100 persoane internate. Situaţia pe ramuri industriale este redată în tabelul I.

În lotul studiat prevalenţa fumatului a fost de 21,70%. Aproximativ unu din cinci pacienţi (22,82%) a prezentat antecedente eredo-colaterale pozitive pentru obezitate, sindromul dislipidemic, diabetul zaharat, bolile cardiovasculare. Un alt factor de risc analizat a fost obezitatea evaluată prin indicele de masă corporală IMC > 30 kg/m^2, prevalenţa pentru întregul lot fiind de 17,43%. Analiza principalilor factori de risc cardiovasculari s-a făcut şi pe domenii de activitate. Prevalenţa specifică factorilor de risc calculată pentru fiecare ramură industrială a permis astfel o comparaţie corectă şi validă (tab. II).

Intensitatea asocierii dintre domeniul de activitate ca factor de risc şi hipertensiunea arterială, respectiv cardiopatia ischemică,

TABELUL II

Prevalenţa pe domenii de activitate a unor factori de risc cardiovasculari

Domeniu activitate	Fumat		Antecedente		Obezitate	
	Nr.	PS* (%)	Nr.	PS* (%)	Nr.	PS* (%)
Industria minieră	114	67,86	46	27,38	81	48,21
Construcţii maşini	380	57,92	259	31,09	320	48,78
Industria chimică	49	30,25	81	45,67	31	19,14
Industria sticlei	35	26,71	68	51,90	25	19,08
Industria textilă	21	17,64	62	52,10	13	10,92
Construcţii	40	40,81	44	44,89	30	30,61
Tehnic-administrativ	45	55,55	43	53,08	44	54,32

*Prevalenţa specifică factorului de risc (%)

TABELUL III

Evaluarea gradului de asociere profesie-boli cardiovasculare

Domeniu activitate	CPI			HTA		
	OR	IC_{95}	p	OR	IC_{95}	p
Industria minieră	3,23	1,44-7,20	0,02	0,82	0,44-1,51	>0,05
Construcţii maşini	0,79	0,36-1,76	>0,05	2,27	1,64-3,14	<0,001
Industria chimică	1,42	0,49-4,07	>0,05	1,21	0,70-2,08	>0,05
Industria sticlei	0,81	0,19-3,44	>0,05	0,87	0,44-1,70	>0,05
Industria textilă	1,95	0,67-5,62	>0,05	1,20	0,64-2,23	>0,05
Construcţii	3,12	1,18-8,22	0,04	1,81	1,06-3,27	0,044
Administrativ	12,47	3,98-39,0	<0,001	2,49	1,38-4,47	0,004

a fost evaluată cu ajutorul *odds ratio* şi este prezentată în tabelul III.

DISCUŢII

Cei mai multi pacienti (reprezentând aproximativ o treime) provin din industria constructoare de masini. Chiar daca în România la ora actuala acest domeniu si-a restrâns activitatea si numarul celor care lucreaza aici s-a redus, un segment important din forta de munca adulta cu vârsta peste 40 de ani a fost angajat pe durate variabile (consemnate în cartea de munca) în aceasta ramura industriala. Pentru intervalul de timp studiat, în medie unu din zece pacienţi aflaţi la prima internare în Clinica de Medicina Muncii a fost diagnosticat cu hipertensiune arterială, ceea ce arată un nivel ridicat morbidităţii spitalizate pentru această afecţiune.

Hipertensiunea arterială se întâlneşte în proporţii variabile, cele mai înalte valori ale prevalenţei fiind specifice pentru domeniul tehnico-administrativ (18,52 %), construcţii (14,28 %) şi industria constructoare de masini (10,97 %). Cardiopatia ischemică apare cu o frecvenţă mai mare la angajaţii din construcţii (5,1 %), industria minieră (4,76 %) şi cei din domeniul tehnico-administrativ (3,70 %).

Fumatul este întâlnit la aproximativ două treimi din angajaţii din minerit, fapt ce atrage atenţia şi asupra riscului de afecţiuni pulmonare. Peste jumătate din subiecţii fumători lucrează în industria constructoare de maşini şi sectorul tehnico-administrativ. Antecedente eredo-colaterale pozitive au fost identificate la lucrătorii din sectorul tehnico-administrativ (53,08 %), iar cei mai puţin expuşi (totuşi cu un nivel de 27,38 %) în industria minieră.

Pentru hipertensiunea arterială se constată o asociere semnificativă la pacienţii care lucrează în industria constructoare de maşini ($p < 0,001$), construcţii ($p = 0,044$) şi sectorul tehnico-administrativ ($p = 0,004$). *Odds ratio* calculat pentru angajaţii din domeniul administrativ este de 2,49 ori mai mare comparativ cu restul lotului.

O asociere semnificativă profesie – cardiopatie ischemică s-a înregistrat pentru industria minieră ($p = 0,02$), construcţii ($p = 0,04$) şi sectorul tehnico-administrativ ($p < 0,001$). Atrage atenţia faptul că *odds ratio* este de 12,47 ori mai mare la angajaţii din domeniul tehnico-administrativ supuşi unui stres permanent şi care practică un minim de efort fizic comparativ cu restul angajaţilor.

CONCLUZII

1. În intervalul mai 2003 - aprilie 2007, în Clinica de Medicina Muncii, Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi, s-a constatat o morbiditate spitalizată de 9,20 cazuri la 100 persoane internate pentru hipertensiunea arterială, respectiv de 1,98 cazuri la 100 persoane internate pentru cardiopatia ischemică. Vârsta medie a întregului lot a fost de 47,96 ± 8,82 ani.
2. Dintre factorii de risc investigaţi, o atenţie specială trebuie acordată reducerii fumatului în rândul minerilor (prevalenţa specifică 67,86 la 100 persoane internate), ca şi reducerii excesului ponderal la angajaţii din domeniul tehnico-administrativ (54,32 obezi la 100 persoane internate).
3. Cea mai puternică asociere dintre bolile cardiovasculare şi categoria profesională s-a înregistrat în domeniul tehnico-administrativ (cardiopatie ischemică – OR=12,47 ; hipertensiune arterială – OR=2,49) şi construcţii (cardiopatie ischemică – OR=3,12 ; hipertensiune arterială – OR=1,81).
4. Sectoarele de activitate unde există o relaţie dovedită de determinism profesional în bolile cardiovasculare necesită o monitorizare mai atentă a angajaţilor, rolul medicului de medicina muncii fiind decizional în algoritmul prevenţional al bolilor cardiovasculare. Aceasta presupune muncă în echipă multidisciplinară : medic de medicina muncii – cardiolog – medic de familie.

BIBLIOGRAFIE

1. Kuper H, Marmot M, Job strain, job demands, decision latitude, and risk of coronary heart disease within the Whitehall II study. *J Epidemiol Community Health* 2003 ; 57 : 147-153.
2. Kivimaki M, Leino-Arjas P et al : Work stress and risk of cardiovascular mortality : prospective cohort study of industrial employees. *BMJ* 2002 ; 325 : 857-860.
3. Dessoille A, Scherrer J, Truhaut R. *Prècis de médecine du travail*. Paris : Ed. Masson, 1992.
4. *** *World Health Statistics*. WHO, 2008.
5. Marcu A, Galan A, Raport asupra policilor existente şi a capacităţilor pentru prevenţia şi controlul integrat al bolilor netransmisibile, inclusiv cancerul, Contract Bianual de Colaborare 2006-2007 dintre Organizaţia Mondială a Sănătăţii şi Ministerul Sănătăţii Publice, 2007.
6. *** *Anuar de statistică sanitară 2006*, CCSSDM, Ministerul Sănătăţii Publice, Bucureşti, 2007.
7. Marcu A, Florescu I, Anii potenţiali de viaţă pierduţi. În : *Metode utilizate în monitorizarea stării de sănătate a populaţiei,* Marcu A (ed.), Ed. Institutului de Sănătate Publică, Bucureşti 2002, 124-133.
8. Marcu A, Marcu Gr M, Vitcu L, Giurgincă D. Evoluţia deceselor premature în România în perioada 1994-2000. *Management în sănătate* 2002 ; 2 : 17-20.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

ANALIZĂ ASUPRA A 62 DE CAZURI DE MENINGITĂ STAFILOCOCICĂ NOSOCOMIALĂ INTERNATE ÎN SPITALUL DE BOLI INFECŢIOASE IAŞI ÎNTR-O PERIOADĂ DE 21 DE ANI

Cătălina Logigan[1,2], Doina Mihalache[1,2], Olivia Dorneanu[1,2], Tatiana Turcu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Disciplina de Boli infecţioase
2. Spitalul de Boli Infecţioase Iaşi

ANALYSIS OF 62 CASES OF NOSOCOMIAL STAPHYLOCOCCAL MENINGITIS ADMITTED IN IAŞI INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL IN 21 YEARs (Abstract) : **Aim** : To analyze the clinical features, evolution and treatment of nosocomial staphylococcal meningitis admitted to Hospital of Infectious Diseases Iaşi between 1988 and 2007. **Material and method** : The data were gathered from the archive of Hospital of Infectious Diseases Iaşi. We studied the clinical and laboratory features of 62 cases of nosocomial staphylococcal meningitis admitted in the study period. **Results** : The development of nosocomial meningitis was subsequent to interventions on the central nervous system for haematoma, ventriculo-peritoneal shunts, tumors, rah anesthesia. The symptoms were fever, headache, stiff neck and vomiting. The etiological agents were : *Staphylococcus aureus* 37 in cases and coagulase negative staphylococci in 25 cases. The treatment was according to their susceptibility rates, using systemic quinolones and ceftazidime or colymicin. The evolution was favorable in 52 patients and unfavorable in another 10. **Conclusion** : Nosocomial staphylococcal meningitis remains a serious condition due to the fact that the etiological agents are resistant to the classical antistaphylococcal antibiotics and increasingly resistant to methicillin. **Key words** : NOSOCOMIAL MENINGITIS, STAPHYLOCOCCUS, TREATMENT

Staphylococcus aureus este un patogen care cauzează rar meningită bacteriană la adulţi, fiind mai frecvent întâlnit la pacienţii cu bacteriemie, infecţii parameningeene sau statut post-neurochirurgical (1). Stafilococii coagulazo-negativ fac parte din flora normală a tegumentului şi mucoaselor. Pacienţii cu cel mai mare risc de a dezvolta o infecţie cu stafilococi coagulazo-negativ prezintă adesea lezări ale mecanismelor de apărare a organismului, produse prin intervenţii chirurgicale, protezare sau de imunosupresie. Deoarece stafilococul coagulazo-negativ contaminează adesea culturile, diagnosticul de meningită nosocomială cauzată de acest microorganism este mai dificil decât cel de meningită cauzată de patogenii frecvent implicaţi în etiologia acestei afecţiuni (2). În ultimii ani a crescut numărul tulpinilor de stafilococ meticilino-rezistent, ceea ce a făcut ca alegerea antibioticoterapiei de primă intenţie să fie şi mai dificilă pentru medicul infecţionist. Am analizat cazurile de meningită nosocomială stafilococică internate în Iaşi, centrul de referinţă pe Moldova, pentru a evalua atât nivelele de rezistenţă la meticilină a stafilococului auriu şi coagulazo-negativ, cât şi schemele terapeutice adecvate pentru aceşti pacienţi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Datele referitoare la meningita nosocomială au fost culese din arhiva Spitalului Clinic de Boli Infecţioase Iaşi. Am studiat

TABELUL I
Factorii predispozanţi pentru meningita nosocomială cu stafilococ

Factor predispozant	Număr de cazuri
Procese expansive pe S.N.C.	32
Hidrocefalie	14
Intervenţii O.R.L.	10
Rahianestezie	4
Explorarea S.N.C.	2

62 de cazuri de meningită nosocomială cu stafilococ din perioada 1988-2007. Evoluţia nefavorabilă a fost considerată lipsa ameliorării clinice şi biologice sau decesul.

REZULTATE

Repartiţia anuală a cazurilor evidenţiază variaţii relativ mici, cu o medie de 3 internări pe an, cu valori extreme de 1 caz în 2007 şi 2008 şi 6 cazuri în 1988. Studiul repartiţiei pe grupe de vârstă a demonstrat că marea majoritate a pacienţilor au fost adulţi între 18 şi 59 de ani, totalizând 39 cazuri, ceea ce reprezintă 62,90%. Doar 16 pacienţi au fost copii, dintre care 5 erau sugari, iar alţi 7 pacienţi au depăşit vârsta de 60 de ani. Studiul a demonstrat că există o preponderenţă a sexului masculin şi a mediului rural, după cum urmează : 40 din 62 de pacienţi au fost de sex masculin, iar 36 din 62 de cazuri au provenit din mediul rural.

Comorbidităţile înregistrate au fost formaţiuni expansive pe sistemul nervos central (SNC) pentru care s-a intervenit chirurgical în 30 cazuri, hipertensiune arterială în 9 cazuri, cardiomiopatie într-un caz, şi diabet zaharat la 5 pacienţi, tuberculoză pulmonară în 3 cazuri, hepatită cronică, obezitate şi etilism cronic la câte un pacient.

Factorii predispozanţi pentru dezvoltarea unei meningite nosocomiale cu stafilococ au fost în marea lor majoritate intervenţiile neurochirurgicale pentru tumori cerebrale sau cerebeloase, hematoame cerebrale cu diferite localizări, chisturi, totalizând 32 cazuri din 62. Alţi factori predispozanţi au fost existenţa unui sistem de drenaj ventricular sau ventriculo-peritoneal datorat hidrocefaliei (14 cazuri din 62), intervenţiile chirurgicale în sfera O.R.L la 10 pacienţi, rahianestezia la patru bolnavi şi explorarea invazivă a sistemului nervos central la alţi 2 pacienţi (tab. I).

Adresabilitatea la medicul infecţionist a pacienţilor cu meningită nosocomială stafilococică a variat în limite largi, dar remarcăm faptul că 28 din cei 40 de pacienţi cu meningită cauzată de Staphylococcus aureus *au fost internaţi în serviciul nostru în primele 7 zile de la debutul bolii*

Dacă urmărim intensitatea simptomelor de debut ce au determinat internarea în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi în funcţie de tipul stafilococului, remarcăm că cel mai bine exprimate manifestări au fost la *Staphylococcus aureus*, faţă de stafilococii coagulazo-negativ, ceea ce a determinat internarea acestora în prima săptămână după intervenţie în 27 de cazuri, comparativ cu 8 bolnavi cu meningită nosocomială cauzată de stafilococul coagulazo-negativ.

În simptomatologia meningitei nosocomiale stafilococice sunt evidenţiate următoarele aspecte :

- **Febra peste 38°C** caracterizează meningita nosocomială stafilococică pe tot parcursul bolii $\chi 2=0.82$ GL=2 p=0,664
- Cefaleea predomină semnificativ la internare $\chi 2=6,42$ GL=2 p=0.0399
- Sindromul meningeean predomină semnificativ la internare $\chi 2=51,70$ GL=2 $p<0.001$
- Alte simptome (tab. II)

Diagnosticul pozitiv al meningitei nosocomiale s-a bazat pe manifestările clinice, coroborate cu intervenţia sau/şi explorarea neurochirurgicală, precum şi cu examenele paraclinice, respectiv analiza lichidului cefalo-rahidian şi examenele complementare de laborator.

Lichidul cefalo-rahidian a fost în majo-

TABELUL II

Alte simptome ale meningitei nosocomiale stafilococice

LA DEBUT	LA INTERNARE	ÎN CURSUL INTERNĂRII
Greaţa 14 bolnavi **Vărsăturile** explozive 22 pacienţi **Inapetenţa** 2 cazuri **Pierderea conştienţei** 1 pacient **Agitaţia psiho-motorie** 1 pacient **Somnolenţa** 1 pacient **Hemipareza** dreaptă 1 pacient **Hemiplegia** 3 cazuri pe partea dreaptă şi 1 caz pe stânga **Paralizia de nerv facial** 6 pacienţi: 4 bolnavi afectată partea dreaptă, iar la alţi 2 bolnavi partea stângă a feţei	**Fotofobia** 1 pacient **Greaţa** 24 bolnavi* **Vărsăturile** explozive 22 pacienţi **Inapetenţa** 10 cazuri** **Sindrom encefalitic** coma cu scor Glasgow 5 un pacient; obnubilare şi somnolenţă 4 pacienţi; **Sindromul neurologic** hemipareză dreaptă la 2 pacienţi; hemiplegie dreaptă la 3 pacienţi; hemiplegie stângă la 2 pacienţi; paralizia de nerv facial dreaptă în 4 cazuri şi stângă în 2 cazuri. **Erupţia maculo-eritematoasă** a fost decelată la 4 pacienţi	**Fotofobia** 1 pacient. **Sindromul abdominal** s-a diminuat **Sindromul neurologic:** **Hemipareza dreaptă** 3 pacienţi **Hemipareza stângă** a apărut la 2 pacienţi. **Hemiplegia dreaptă** s-a menţinut la 3 pacienţi **Hemiplegia stângă** a rămas la 2 bolnavi **Paralizia de nerv facial** s-a menţinut la cei 4 pacienţi ca în momentul internării **Erupţia maculo-eritematoasă** s-a păstrat la 4 pacienţi.
$\chi2=28,84$; GL=2; p<0,001** * $\chi2=4,54$; GL=1; p=0,033**		

ritatea cazurilor opalin/purulent, cu un număr mare de elemente /mmł, un procent ridicat de polimorfonucleare în sediment şi albuminorahie crescută (tab. III).

În perioada studiată, au fost internate 100 de cazuri de meningită nosocomială cu agent etiologic izolat, dintre care stafilococul a fost responsabil de 62% din cazuri. În meningita nosocomială stafilococică, în 7 cazuri agentul determinant a fost evidenţiat prin bacterioscopie directă (coci în grămezi, Gram pozitiv, intra- şi extracelular). Au fost izolate prin cultura lichidului cefalo-rahidian 55 de tulpini de stafilococ, dintre care 37 au fost de *Staphylococcus aureus* şi 18 de stafilococ coagulazo-negativ. Au fost realizate antibiograme la toate cele 55 de tulpini izolate în cultură şi am studiat comparativ sensibilitatea şi rezistenţa la meticilină a stafilococului auriu şi coagulazo-negativ în două perioade de timp: 1988-1998 şi 1999-2008.

În perioada 1988-1998, procentul de stafilococi coagulazo-negativ sensibili la oxacilină a fost de 66,67%, comparativ cu 72% în cazul *Staphylococcus aureus*. Nivelul de sensibilitate era satisfăcător, mai ales în cazul *Staphylococcus aureus*. În a doua decadă studiată, sensibilitatea *S. aureus* la meticilină a scăzut de la 72% la 41,67%, iar a stafilococului coagulazo-negativ de la 66,67% la 25%. Aceste dat sunt îngrijorătoare mai ales prin prisma faptului că rezistenţa la meticilină implică rezistenţă la toate beta-lactaminele, inclusiv cefalosporine şi carbapeneme.

Analizând tratamentul meningitei nosocomiale stafilococice s-a constatat că cele mai folosite scheme de tratament, în funcţie de antibioticele antistafilococice în circulaţie, au fost: gentamicină pe cale generală şi intratecal + cefotaxim; rifampicină + cloramfenicol; rifampicină + cloramfenicol + gentamicină în prima perioadă a studiului, iar vancomicina singură sau asociată cu o cefalosporină de a III-a generaţie sau o fluorochinolonă sau meropenem a constituit tratamentul cel mai frecvent utilizat în a

TABELUL III
Examenul lichidului cefalo-rahidian

		Număr cazuri
Aspectul L.C.R.	Clar	9
	Xantocrom	6
	Hematic	7
	Opalin	18
	Tulbure	22
Citorahia cantitativă (elemente /mm^3)	<100	4
	101-500	12
	501-999	25
	1000-2000	13
	>2000	8
Sedimentul L.C.R. (procent P.M.N.)	30-50	18
	51-70	11
	71-100	33
Albuminorahia (g‰)	0,5-1	12
	1,01-2	17
	2,01-3	22
	>3,01	11

doua perioadă a studiului.

Remarcăm faptul că, deşi în zona României nu a fost izolată nici o tulpină de stafilococ rezistent sau cu sensibilitate intermediară la vancomicină, au fost înregistrate 5 eşecuri terapeutice ale tratamentului cu acest glicopeptid. Acestea pot fi datorate fie nivelului insuficient de antibiotic care a penetrat bariera hemato-encefalică, fie unei surse permanente de infecţie ca fistula LCR. Urmărind eficienţa schemelor terapeutice utilizate putem afirma că, din cele 3 decese înregistrate în clinica noastră din grupul meningitelor stafilococice nosocomiale, 2 au fost tratate cu asocierea rifampicină / cloramfenicol, iar al treilea a primit tratament cu ceftazidimă şi pefloxacină. Pe lângă acestea, au mai fost 7 cazuri în care pacienţii au fost retrimişi la Neurochirurgie pentru închiderea unei fistule L.C.R. sau pentru reintervenţie chirurgicală datorată bolii de bază. Deoarece aceşti pacienţi nu au prezentat o ameliorare clinică şi paraclinică în cursul spitalizării şi nu s-au întors în clinica noastră, vom considera că evoluţia lor a fost nefavorabilă. Pacienţii au aparţinut următoarelor scheme de tratament: ciprofloxacin + cloramfenicol; vancomicină + fluorochinolonă / C3G /meropenem/cloramfenicol.

DISCUŢII

Meningita nosocomială, în raport cu alte meningite bacteriene, se întâlneşte cu o incidenţă redusă. În literatură, se estimează un procent care variază după cum a declarat Center for Disease Control între 0,56 pentru craniotomii şi 3,85 pentru pacienţii cu şunt de drenaj al lichidului cefalo-rahidian (3).

Majoritatea autorilor, indiferent de regiunea lor geografică, sunt de acord că stafilococii sunt cei mai frecvenţi patogeni implicaţi în meningita nosocomială. În diverse studii, incidenţa stafilococului în meningita nosocomială se încadrează între 32,26% şi 60,39% (4,5). În studiul nostru stafilococul a determinat 62% din totalul meningitelor nosocomiale cu agent etiologic determinat.

Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA) este actualmente cel mai frecvent patogen rezistent la antibiotice izolat în spitalele din Statele Unite (6). Stafilococii sunt în mod normal implicaţi în procesele infecţioase ale pacienţilor imuno-compromişi sau ale purtătorilor de dispozitive medicale (7).

Între 1994 şi 1995, în Franţa, aproximativ 60% din *S. aureus* din secţiile de terapie intensivă erau rezistenţi la meticilină (8). Într-un studiu din Statele Unite, 59% din probele de *S. aureus* izolate din secţia de urgenţe au fost rezistente la meticilină, cu variaţii între 20% şi 72% în funcţie de statele care au furnizat date (9). Tacconelli E (10) propune screening-ul potenţialilor purtători de MRSA la începutul spitalizării. Deşi acesta nu ar schimba influxul de MRSA în spital, beneficiul detecţiei rapide ar fi reducerea perioadei în care pacienţii ar putea disemina MRSA. Ca şi în cazul *S. aureus*, *S. epidermidis* rezistent la meticilină (MRSE) este o problemă serioasă. Deşi există variaţii marcate în prevalenţa MRSE, în unele zone ale Europei o mare parte de *S. epidermidis* (60%-70%) este rezistent la meticilină (11). În studiul nostru, nivelul rezistenţei stafilococului coagulazo-negativ a atins 75% şi a *S. aureus* 58,33%.

Pentru tratamentul meningitei nosocomiale stafilococice, opinăm pentru utilizarea a două scheme de tratament: fluorochinolone + cefalosporine de generaţia a treia (ceftriaxona) sau vancomicina + cefalosporine de generaţia a treia / meropenem / fluorochinolone. Cu aceste scheme terapeutice au fost trataţi 23 de bolnavi, din care au decedat 3 (13,04%);

CONCLUZII

Stafilococul a determinat majoritatea meningitelor nosocomiale apărute într-o perioadă de 20 de ani (62%). Nivelele de rezistenţă ale stafilococilor au fost extrem de ridicate în ultima decadă în regiunea Moldovei, fapt îngrijorător din punctul de vedere al terapiei antimicrobiene. În lumina acestor fapte, recomandăm ca tratamentul de primă intenţie a meningitei stafilococice nosocomiale să includă vancomicina, fiind recomandată înlăturarea ei după aflarea antibiogramei în cazul în care tulpina cauzatoare este meticilino-sensibilă.

BIBLIOGRAFIE

1. Chang WN, Lu CH, Wu JJ et al. Staphylococcus aureus meningitis in adults: a clinical comparison of infections caused by methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains. *Infection* 2001; 29: 245-250.
2. Huang CR, Lu CH, Wu JJ et al. Coagulase-negative staphylococcal meningitis in adults: clinical characteristics and therapeutic outcomes. *Infection* 2005; 33: 56-60.
3. Horan T, Gaynes R, Martone W, Jarwis W, Emori T. CDC definition of nosocomial surgical site infections in 1992: a modification of CDC definition of surgical wound infections. *Am J Infect Control* 1992; 20: 271-274.
4. Wang KW, Chang WN, Tsai NW et al. Post-neurosurgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes. *J Clin Neurosci* 2005; 12 (6):647-650.
5. Filka J, Huttova M, Sagat T, Kralinski K, Krcmercy Jr. V. Nosocomial meningitis in children after ventriculo-peritoneal shunt insertion. *Acta Pediatr* 1999; 88: 576-578.
6. Diekema DJ, Boots Miller BJ, Vaughn TE et al. Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States Hospitals. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 78-85.
7. Martins A, de Lourdes RS, Cunha M. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci : epidemiological and molecular aspects. *Microbiol Immunol* 2007; 51 (9): 787-795.
8. Legras A, Malvy D, Quinioux AI et al: Nosocomial infections : prospective study of incidence in five French intensive care units. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1040-1046.
9. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355: 666-674.
10. Aldeyab MA, Kearney MP, Hughes CM et al. Can the use of a rapid polymerase chain screening method decrease the incidence of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *J Hosp Infect* 2009; 71: 22-28.
11. Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Prevalence of resistance to MLS antibiotics in 20 European University hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. Sentry Participants Group. *J Antimicrob Chemotherapy* 1999; 43: 783-792.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

STUDIU STATISTIC CLINICO-TERAPEUTIC ŞI EVOLUTIV PE 10 ANI AL BOLII HODGKIN LA COPIL

Irina Efrosă[1], Ingrid Miron[2], I. Tansanu[2]
1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Centrul Medical „Providenţa" Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Sf. Maria" Iaşi
2. Secţia Hemato-Oncologie Pediatrică

STATISTICAL EVALUATION OF CLINIC, THERAPEUTIC AND PROGRESSIVE CHARACTERISTICS OF HODGKIN DISEASE TO CHILDREN ON 10 YEARS PERIOD (Abstract): Hodgkin disease represents the third malign disease like frequency registered to children. Generally, the most cases have been observed to children between 10 and 15 years old. **Material and method**: In our study the patients have been investigated on Pediatric Hemato-Oncologic Department from Clinical and Emergencies Hospital for Children „Sf. Maria" Iaşi in a period between 1995 and 2004. **Results**: The age of patients was between 2 and 17 years, from this group 31 were boys (54.38%) and 21 girls (45.62%). The medium incidence of disease was 5.7 cases per year. Histological analysis indicates 2 cases with lymphocyte prevalence (3.50%), 18 with nodular sclerosis (31.58%), 32 with mixed cellularity (56.14%) and 5 patients with lymphoid depletion (8.78%). Ann-Arbor classification of disease indicates high frequency of stage II on the beginning (38 cases), with primary localization to neck (52 cases) and mediastinum (29 cases). 35 patients have presented biochemical syndrome (stage b). After therapeutically intervention on 55 patients the recovery has been observed, 42 patients didn't present relapse symptoms, 5 patients presented precocious relapse (under 12 months), respectively 6 patients presented tardy relapse (after 12 months). **Conclusion**: The factors for favorable prognosis were: histology with lymphocyte prevalence, stage I or II without systemic signs (FFS 96%), primary localization of disease on one or two groups of ganglions, without hilar and mediastinal zones. **Key words**: HODGKIN DISEASE, HISTOLOGY, SURVIVAL, PROGNOSIS

Din punctual de vedere al oncologiei pediatrice, boala Hodgkin are o importanţă deosebită datorită prognosticului bolii şi influenţei pe care terapia o are asupra evoluţiei sale.

Ca frecvenţă, se situează pe locul al treilea, împreună cu celelalte limfoame, după leucemii şi tumorile cerebrale.

Aplicaţiile tehnologiei moderne oncologice permit un diagnostic şi un tratament adecvat, fiind în mare parte responsabile de succesele obţinute, atingând o rată de supravieţuire globală la 5 ani de 98% şi o rată de supravieţuire fără boală la 5 ani de 95% (1,2,3) .

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a derulat în Secţia Hematologie-Oncologie Pediatrică a Spitalului Clinic de Urgenţă pentru Copii „Sf. Maria" Iaşi, în perioada ianuarie 1995 - decembrie 2004 şi a cuprins un număr de 57 de pacienţi, cu vârsta între 2 şi 17 ani, cu limfom Hodgkin diagnosticaţi şi urmăriţi în această secţie.

S-au evaluat modul de debut, prezenţa semnelor sistemice, tipul histologic, încadrarea stadială şi în grupa de risc, tratamentul, evoluţia şi apariţia complicaţiilor post radio- şi chimioterapie.

După examinarea clinică, toţi pacienţii au fost supuşi evaluării paraclinice iniţiale (hemoleucograma, grupa sanguină, bilanţul hemostazei, VSH, LDH, bilanţ metabolic sanguine - uree, acid uric, creatinină, ionograma, glicemie), probe hepatice (TGP, TGO, proteine totale, electroforeza), fosfataza alcalină, diureza, pH şi densitate urinară, ionograma urinară, radiografie toracică postero-anterioară şi profil, ecografie abdominală, EKG, tensiune arterială) completată de explorări paraclinice ţintite pentru diagnosticul de certitudine (examenul anatomo-patologic al biopsiei ganglionare) şi pentru stabilirea extinderii bolii (tomografie axială computerizată pentru gât, torace, abdomen, RMN pentru schelet, analiza aspiratului medular).

Stadializarea bolii a fost efectuată conform clasificării Ann Arbor modificate, iar stadializarea clinică, după prezenţa sau absenţa semnelor sistemice (scăderea în greutate cu mai mult de 10% în ultimele 6 luni, febra > 38°C recurentă, neexplicată, transpiraţii nocturne).

Tratamentele utilizate, chimioterapie sau radiochimioterapie, au fost adaptate stadiului bolii şi grupei de risc, în concordanţă cu protocoalele standardizate ale etapelor respective.

Supravegherea eficienţei tratamentului şi monitorizarea evoluţiei bolii au fost efectuate continuu prin metode imagistice şi de laborator. Recidivele au fost obiectivate prin repetarea biopsiei şi confirmare anatomo-patologică.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Diagnosticul de certitudine a fost stabilit în urma examenului anatomo-patologic al biopsiilor prelevate din ganglionii afectaţi.

Analiza distribuţiei numărului de cazuri pe an, în funcţie de data diagnosticului, ne-a arătat aparenta tendinţă de staţionare, cu o medie de 5,7 cazuri pe an (fig. 1).

Analiza statistică a vârstei pacienţilor la debut, a arătat o medie de 10 ani, cu un minim de 2 ani şi un maxim de 17 ani, cu o distribuţie unimodală, uşor asimetrică, cu valori strânse în jurul mediei şi uşoară tendinţă spre valori mici ale parametrului vârstă (fig. 2). Aceste rezultate comparate cu datele din literatură se dovedesc a fi aproxi-

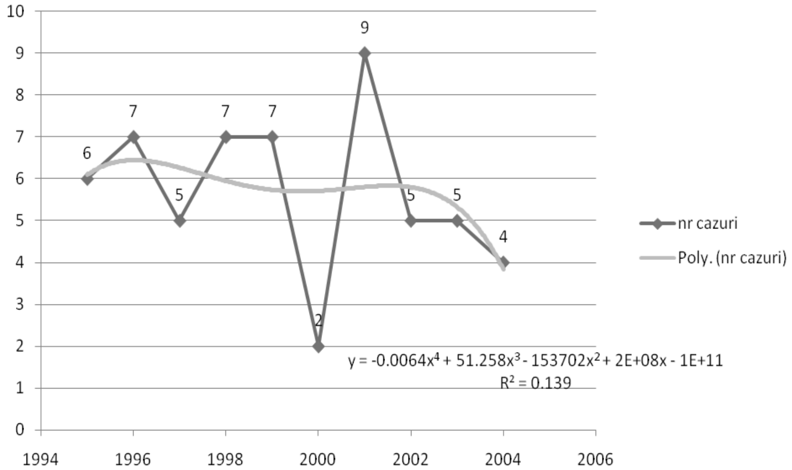


Fig. 1. Distribuţia afecţiunii şi tendinţa evoluţiei funcţie de momentul diagnosticării

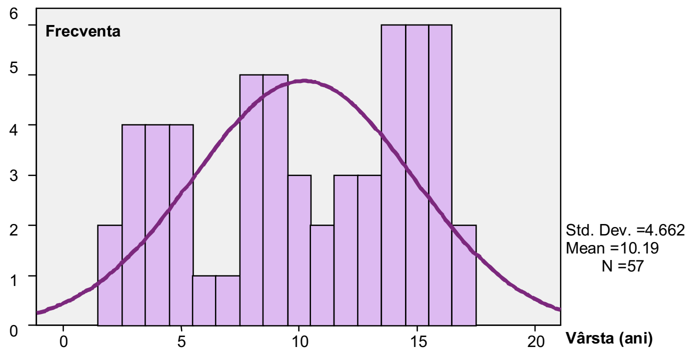


Fig. 2. Frecvenţa de apariţie a bolii în funcţie de vârsta pacienţilor (ani)

mativ asemănătoare (literatura indică o incidenţă mare la 5-6 ani şi 10-15 ani şi apariţie rară sub 5 ani), cu observaţia că în statistica noastră sunt afectate vârstele mici (1,2).

Repartiţia pe sexe a relevat un raport băieţi/fete de 31/26 (băieţi – 54,38% şi fete – 45,62%), contrar datelor din literatură, care indică un raport băieţi : fete de 3 : 1 (1,2,3,4).

Din punct de vedere histologic, s-au identificat 2 cazuri (3,50%) cu predominanţă limfocitară, 18 cazuri (31,58%) cu scleroză nodulară, 32 cazuri (56,14%) cu celularitate mixtă, 5 cazuri (8,78%) cu depleţie limfoidă (fig. 3).

Stadializarea bolii (clasificarea Ann-Arbor) a relevat incidenţa mare la debut a stadiului II (38 de cazuri – 66,66%) (fig. 4), iar distribuţia pentru statusul clinic iniţial a arătat o incidenţă crescută la nivelul gâtului (52 cazuri) şi mediastinului (29 cazuri).

Stadializarea clinică a evidenţiat absenţa semnelor sistemice la debut (stadiul A) la 56% din pacienţi, iar sindromul biochimic a fost prezent la 35% din pacienţi.

Tratamentele utilizate, chimioterapie - 23 de cazuri (40,35%) sau radio-chimioterapie - 34 de cazuri (59,65%), au fost adaptate stadiului bolii şi grupei de risc şi au fost concordante cu protocoalele standardizate ale etapelor respective (COPP sau MOPP până în 1991, ulterior fiind aplicate ABVD şi OPPA, precum şi cura ICE de linia a II-a).

Corelaţia Pearson între stadiul clinic şi tratament (p=0,022) a arătat asocierea radioterapiei mai redusă în stadiile avansate.

Din punct de vedere al evoluţiei precoce, 55 de pacienţi (96,49%) au intrat în remisiune. Analizând corelaţia între evoluţia precoce şi histologie se observă că, deşi nu există asociere între cele două variabile, tendinţa este de evoluţie nefavorabilă (fără remisiune) la categoriile histolo-

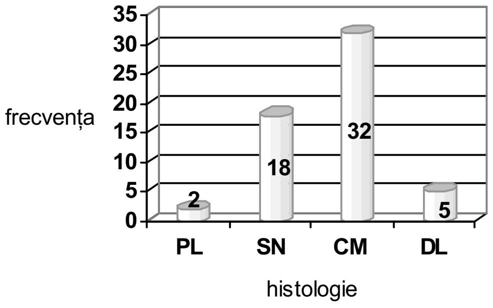


Fig. 3. Distribuţia cazurilor după caracteristicile histologice

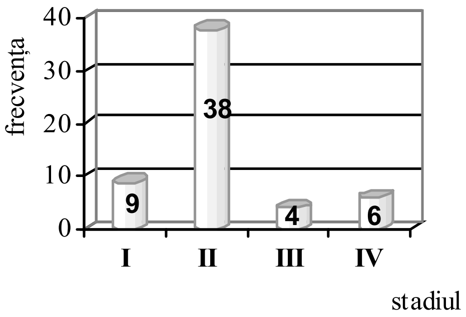


Fig. 4. Distribuţia cazurilor după stadiul evoluţiei

gice cu depleţie limfoidă şi celularitate mixtă. Pragul de semnificaţie fiind marginal, în analiza de corelaţie, se poate afirma că există şi alte condiţii, în afara histologiei, care pot influenţa evoluţia precoce.

În ce priveşte evoluţia tardivă, 42 de pacienţi (73,68%) nu au prezentat recădere, 5 (8,77%) au prezentat recădere precoce (sub 12 luni) şi 6 (10,52%) au prezentat recădere tardivă (peste 12 luni). Menţionăm că 4 pacienţi au fost excluşi din lot datorită lipsei datelor clinice pe perioada analizată.

Analiza pentru deces evidenţiază o supravieţuire de 98% la data finalizării studiului, cu menţiunea că 7 pacienţi s-au pierdut din evidenţă.

Corelaţia Pearson între evoluţia tardivă şi grupa de risc arată o relaţie medie pozitivă statistic cu $p = 0,005$, astfel încât putem afirma că tendinţa de evoluţie nefavorabilă este cu atât mai mare cu cât riscul este mai înalt. Pentru a stabili care sunt caracteristicile care disting cele trei modalităţi de evoluţie tardivă, am efectuat regresia logistică multimodală, luînd în calcul patru parametri predictori: categoria de vârstă, sexul, histologia şi grupa de risc. S-a demonstrat că doar 2 din cei 4 parametri incluşi în analiză, diferenţiază într-o anumită măsură cele trei modalităţi evolutive. Evoluţia fără recădere a fost identificată corect în 97,6% din cazuri, iar recăderea sub 12 luni, în 12% din cazuri. Modelul final de regresie indică faptul că probabilitatea de recădere precoce, scade la copiii sub 10 ani şi la cei cu risc scăzut.

Corelaţia Pearson între deces şi grupa de risc, evidenţiază faptul că evoluţia cu deces este cu atât mai mare cu cât riscul este mai înalt.

Complicaţiile precoce înregistrate au fost: toxicitate medulară (15 cazuri), TBC pulmonară (7 cazuri), herpes (4 cazuri) şi complicaţii metabolice (3 cazuri).

Complicaţiile tardive respiratorii, de tipul fibrozei pulmonare cu disfuncţie respiratorie de tip restrictiv, s-au inregistrat în 8 cazuri, iar complicaţiile cardiace în 7 cazuri.

CONCLUZII

În urma studiului, s-a constatat incidenţa staţionară a bolii Hodgkin la copil, în regiunea Moldovei şi o supravieţuire la 3 ani de evoluţie după diagnostic (EFS) de 98%.

Factorii de prognostic favorabil au fost: tipul histologic cu predominanţă limfocitară, stadiile I şi II de boală fără prezenţa semnelor sistemice (FFS de 96%) şi localizarea primară a bolii la una sau două grupe ganglionare, cu excepţia ganglionilor hilari şi a masei mediastinale (FFS de 84% comparativ cu 48 % pentru stadiile III B şi IV).

Sechelele chimioterapiei s-au datorat, în cea mai mare parte, toxicităţii pulmonare a bleomicinei, ceea ce a impus adaptarea schemelor terapeutice în funcţie de stratificarea pacienţilor în grupe de risc.

BIBLIOGRAFIE

1. Lanzkowsky Ph. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2005.
2. Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R. *Pediatric Oncology*. London: Arnold, 2004.
3. Pizzo Ph, Poplack D. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
4. De Vita TV Jr. Hellman S, Rosenberg SA. *Principles and Practice of Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1993.
5. Ghilezan N. *Oncologie generală*. Bucureşti: Editura Medicală, 1992.
6. Urba JW, Longo DL et al. Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1992; 326 (10): 678-687.
7. Weinshell LE, Peterson BA. Hodgkin's disease. CA: *A Cancer Journal for Clinicians* 1993; 43 (6): 327-372.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

TUBERCULOZĂ VERTEBRALĂ SAU METASTAZE OSOASE ? PREZENTARE DE CAZ

Corina Dima-Cozma[1], F. Mitu[1], Elena Rezuş[2], Oana Arhire[3], I. Petcu[4], C. Grigoraş[5], Claudia Banu[2], S. Cozma[6]
Universitatea de Medicină şi Farmacie “Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
1. Clinica Recuperare Cardiovasculară,
2. Clinica de Reumatologie,
3. Serviciul de Radiologie şi Imagistică Medicală
4. Clinica de Ortopedie
6. Clinica O.R.L.
Spitalul de Clinic de Pneumoftiziologie Iaşi
5. Clinica de Pneumologie

SPINAL TUBERCULOSIS OR BONE METASTASES ? CASE REPORT (Abstract) : Tuberculosis remains one of the most important infectious disease worldwide and skeletal form has an incidence between 3% and 10%, depending on geographic area. The thoracolumbar junction is the most commonly involved in vertebral tuberculosis ; some radiologic features are specifics, but other could be indistinguishable from that of lymphoma or metastases. We discuss the case of a 80-year-old man presented with a 2-month history of thoracolumbar pain, fatigability and fever. The vertebral radiography showed narrowing of the intervertebral disc space between T_{11} and T_{12}, adjacent irregularity, erosion and lisis of vertebres, features visibles also on computed tomography. After the exclusion of the other causes of osteolisis, we started a standard regimen of tuberculostatic treatment and after one month of treatment the symptoms of patient improved noticeably. Other problems of diagnostic and treatment modalities of spinal tuberculosis are discussed. **Key words** : SPINAL TUBERCULOSIS, METASTASES, COMPUTED TOMOGRAPHY

Tuberculoza rămâne o boală infecţioasă cu important impact populaţional, iar localizarea osteo-articulară variază, în diverse arii geografice şi în funcţie de starea de imunocompetenţă a gazdei, între 3–10%. Localizarea vertebrală este întâlnită în aproximativ jumătate din cazurile de tuberculoză osteo-articulară şi leziunile cuprind două sau mai multe vertebre adiacente (1,2).

PREZENTAREA CAZULUI

Pacient în vârstă de 80 de ani, din mediul rural, se internează în luna octombrie 2009, în Clinica Recuperare Medicală Cardiovasculară, acuzând astenie fizică marcată, inapetenţă şi dureri accentuate la nivelul joncţiunii dorso-lombare. Anamneza nu a relevat alte elemente sugestive pentru diagnostic ; pacientul, fost lucrător în construcţii, pensionar de mai mulţi ani, a negat consumul cronic de etanol şi tutun sau existenţa unor cazuri de boli infecto-contagioase printre membrii familiei, în ultimul an. Urma de mai mulţi ani un tratament antihipertensiv cu amlodipină, 10 mg/zi.

Examenul fizic la internare pune în evidenţă: pacient normoponderal (indicele de masă corporală 24 kg/m^2, perimetrul abdominal 88 cm), cu stare subfebrilă, tegumente şi mucoase palide, relativ imobilizat la pat într-o poziţie antalgică, accentuarea cifozei dorsale, durere la palparea şi percuţia apofizelor spinoase dorsale inferioare şi lombare, limitarea mobilităţii coloanei lombare (indice Schober 1,5 cm), contractură paravertebrală dorso-lombară, suflu sistolic de gradul III/VI în focarul Erb şi aortic, frecvenţa cardiacă 96/min, tensiunea arterială 160/85 mmHg.

Iniţial, se efectuează radiografia de coloană dorsală şi lombară care obiectivează modificări degenerative lombare şi modificări de structură de tip litic la nivelul corpului vertebral T_{12} (fig. 1). În contextul sindromului astenic şi subfebril, dorsalgia intensă şi persistentă prin osteoliză vertebrală T_{12}, ridică următoarele suspiciuni de diagnostic prezumptiv: metastazele osoase vertebrale de la o tumoră primară încă nedepistată, focar de tuberculoză osoasă, mielom multiplu, sau osteoporoză senilă.

Explorarea paraclinică a fost, în continuare, orientată şi extinsă, respectând, ca principiu de diagnostic, metoda excluderii succesive a principalelor cauze de osteoliză.

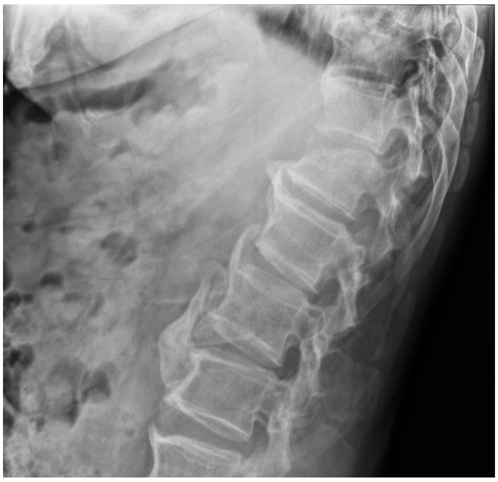


Fig. 1. Radiografie toraco-lombară. Osteoliză corp vertebral T_{12}

Biologic, pacientul prezenta:

- anemie de tip normocitar şi normocrom (globule roşii 3.300.000/mm^3, hematocrit 29,5%, hemoglobina 9,6 g/dL, volumul eritrocitar mediu 90 μm^3, concentraţia de hemoglobină eritrocitară medie 32,5 g/dL), uşoară trombocitoză (485 000/ mm^3);
- sindrom inflamator marcat: viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) 125 mm/1h, proteina C reactivă (PCR) 10,8 mg/dL, fibrinogen 5,10 g‰;
- absenţa factorului reumatoid;
- calciul seric în limite normale, dar cu creşterea uşoară a markerilor turnover-ului osos (fosfataza alcalină 382 U/L şi gammaglutamiltranspeptidaza 52,8 U/L);
- electroforeza proteinelor şi imunodifuzia au pus în evidenţă tendinţa către hipoalbuminemie şi creşterea moderată a imunoglobulinelor G (proteine totale 9,35 g%, albumina 51,7 %, alfa$_1$ globuline 6,9 %, alfa$_2$ globuline 10,3 %, betaglobuline 12,9%, gamma 18,2%, imunoglobuline G 2479,9 mg/dL);
- absenţa proteinei Bence–Jones în urină;
- antigenul specific prostatic în limite normale (PSA 2,46 ng/mL)
- antigenul HBs – negativ, anticorpi anti VHC şi anticorpi anti HIV negativi.

Având în vedere abordul dificil al zonei de osteoliză pentru realizarea puncţiei – biopsie osoase, s-au realizat explorări paraclinice complementare pentru stabilirea diagnosticului pozitiv. Explorarea imagistică a fost centrată de computer-tomografia toracică, abdomino-pelvină şi cranio-cerebrală. Din punct de vedere al structurilor osteo-articulare, această explorare a demonstrat unicitatea zonei de osteoliză, cu caractere specifice spondilodiscitei tuberculoase: zona litică principală cuprinde jumătatea anterioară a corpului vertebral T_{12}, mai apar mici leziuni erozive pe platoul inferior al corpului vertebral T_{11}, adiacente spaţiului discal şi, paravertebral, la nivelul vertebre-

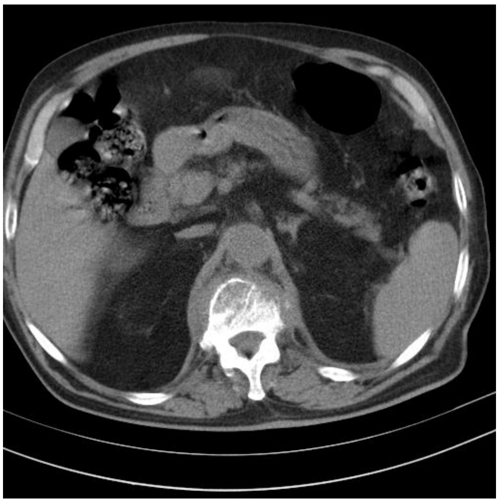


Fig. 2. Imagine computer tomografie toracică – zona de liză la nivel T_{12}

lor T_{11} şi T_{12}, infiltraţie bilaterală cu o grosime de 11 mm (fig. 2). Afectarea discului intervertebral şi a spaţiului discal este aproape obligatorie în cazul tuberculozei şi lipseşte aproape întotdeauna în cazul metastazelor osoase sau mielomului multiplu (3). Nu s-au descoperit alte focare de osteoliză la nivelul restului scheletului, inclusiv la nivelul craniului, normal atât pe radiografie, cât şi pe computer-tomografie. Prin coroborarea datelor imagistice cu aspectul electroforezei şi imunodifuziei, mai ales în absenţa proteinuriei Bence-Jones sau a hipercalciuriei, s-a exclus prezenţa mielomului multiplu şi a osteoporozei severe senile.

Pentru excluderea unei leziuni tumorale primare, generatoare de metastaze osoase, s-au utilizat explorările funcţionale şi imagistice : ecografia prostatei şi PSA în limite normale, absenţa leziunilor proliferative la endoscopia digestivă superioară şi la colonoscopie, tiroida normală ecografic, substanţa cerebrală, pulmonul şi celelalte organe parenchimatoase fără leziuni tumorale, examenul O.R.L. fără leziuni patologice.

Interpretarea cazului în contextul clinic (vârsta înaintată, astenia, sindromul subfebril) şi paraclinic (anemia, sindromul inflamator marcat, posibilele sechele bacilare pleurale vechi, vizibile pe radiografie şi computer – tomografie sub forma pahipleuritei bazale, pozitivitatea intradermoreacţiei la tuberculină şi aspectul tipic de spondilodiscită T_{11}–T_{12} pe computer-tomografie) orientează către diagnosticul pozitiv de spondilodiscită tuberculoasă T_{11}–T_{12}, diagnostic susţinut şi de către consultul de specialitate ortopedic şi pneumologic.

S-a instituit tratamentul tuberculostatic, după regimul standard, cu Izoniazidă (300 mg) 1 comprimat/zi, Rifampicină (300 mg) 2 comprimate/zi, Pirazinamidă (500 mg) 4 comprimate/zi, Etambutol (400 mg) 4 comprimate/zi, 7/7 timp de 6 săptămâni apoi 2/7 până la 9 luni, la care s-a asociat medicaţia neuroprotectoare cu vitamina B_6 şi hepatoprotectoare cu Liv 52 (6 comprimate/zi). Din punct de vedere chirurgical ortopedic, s-a optat pentru tratamentul conservator de imobilizare în corset toraco-lombo-sacrat. După începerea tratamentului antituberculos, simptomele şi starea generală s-au ameliorat după două săptămâni, iar probele inflamatorii şi sindromul anemic s-au corectat după 6 săptămâni.

DISCUŢII

Tuberculoza osteo-articulară este mai frecvent întâlnită la pacienţii cu imunodepresie, mai ales la diabetici sau la cei cu infecţie HIV asociată, neoplazii, după tratamente imunosupresive, sau la vârstnici. Noi am prezentat cazul unui pacient vârstnic, dar fără alte tare care să confere imunodepresie, la care s-a obiectivat un singur focar de osteoliză tuberculoasă, în zona anterioară a corpilor vertebrali T_{11} şi T_{12}. Focarele osoase multiple de etiologie tuberculoasă, cu extindere rapidă paravertebrală şi către mediastin obligă la căutarea atentă a unei cauze de imunodeficienţă. După chirurgia de transplant, cazurile de tuberculoză osoasă nu sunt foarte frecvente, dar au o evoluţie foarte severă (4,5).

La pacientul prezentat, s-a suspicionat existenţa unor sechele de tuberculoză pleuro-pulmonară, deoarece radiografia toracică şi computer-tomografia a identificat o zonă de pahipleurită bazală dreaptă, iar intradermoreacţia la tuberculină a fost pozitivă. În literatură se menţionează că tuberculoza osteo-articulară prezintă leziuni pulmonare asociate în 50% din cazuri, iar localizarea vertebrală este la fel de frecventă ca şi afectarea articulaţiilor mari (6).

În principal, se descriu 4 forme clinice de tuberculoză osteo-articulară (1,6):

- tuberculoza vertebrală (morbul Pott, descris de Percival Pott în 1779) afectează, cu predilecţie, zona anterioară a corpilor vertebrali, mai frecvent în regiunea toraco-lombară; spaţiul discal este invadat precoce, vertebrele se prăbuşesc anterior, cu aspect cifotic şi se constituie un abces vertebral care poate fuza către zonele învecinate;
- afectarea periferică este, cel mai frecvent, monoarticulară, iar spaţiul articular este tardiv afectat, prin prezenţa unui infiltrat bogat în mononucleare;
- osteomielita tuberculoasă apare prin însămânţare dintr-un focar aflat la distanţă, radiologic apărând zone de liză prost delimitate;
- Maladia Poncet afectează mai frecvent articulaţiile genunchiului, coatelor şi gleznelor şi se comportă ca o artrită reactivă, aseptică, la un focar de tuberculoză situat la distanţă.

Principala limită a studiului de caz a fost reprezentată de dificultatea de a realiza o biopsie ghidată computer-tomografic de la nivelul focarului de osteoliză, având în vedere şi vârsta înaintată a pacientului şi patologia asociată. Această dificultate ne-a obligat la realizarea unui diagnostic pozitiv prin excluderea celorlalte cauze de liză osoasă; deosebit de relevant a fost aspectul leziunii osoase pe computer-tomografie: leziune unică la nivelul scheletului, care cuprinde porţiunea anterioară a corpilor vertebrali T_{11} şi T_{12} şi spaţiul discal adiacent şi se continuă cu o mică zonă de colecţie, fuzată paravertebral. Pe de altă parte, examenul anatomopatologic din structurile osoase poate fi uneori neconcludent, după cum se menţionează şi în literatura de specialitate. Un articol publicat recent discută cazul unui pacient care asocia un nodul pulmonar cu o leziune osoasă litică, la care, după biopsie pulmonară şi osoasă, examenul patologic a arătat zone de necroză, s-a luat în considerare o posibilă tumoră pulmonară cu metastaze osoase, s-a început radio şi chimioterapia, dar pacientul a decedat în câteva luni. La necropsie, secţiunile multiple au stabilit diagnosticul de tuberculoză diseminată, vertebrală, meningoencefalită tuberculoasă şi tuberculoză pulmonară miliară (7). Metoda ideală pentru realizarea diagnosticului de certitudine în aceste situaţii este biopsia percutană, obţinută prin ghidaj computer-tomografic, de la nivelul corpului vertebral, urmată de studiul în microscopie, culturi şi PCR (reacţia de polimerizare pentru detectarea fragmentelor de ADN bacterian) (7,8,9). Localizarea toraco-lombară este cea mai frecventă, dar cazurile cu afectarea vertebrelor cervicale produc cele mai severe complicaţii prin consecinţele neurologice (10,11).

Terapia optimă în cazurile de tuberculoză vertebrală asociază scheme standard de tuberculostatice cu metodele chirurgicale radicale, reconstructive, sau conservatoare. La pacientul prezentat s-a optat pentru tratamentul chirurgical conservator, deoarece nu prezenta complicaţii neurologice determinate de leziunea osoasă şi vârsta era înaintată. Complicaţiile neurologice generate de compresia medulară sunt potenţial severe şi apariţia lor trebuie supravegheată şi după începerea tratamentului medicamentos (12). În literatura de specialitate sunt propuse mai multe stadializări şi clasificări ale leziunilor de tuberculoză vertebrală, din punct de vedere al tratamentului chirurgical. Conform unei clasificări publicate în 2008 (clasificarea GATA – Gulhane Askeri Tip Akademisi), leziunile constituite la pacientul prezentat s-ar încadra în tipul I GATA, în care modificările sunt limitate un spaţiu discal şi vertebrele adiacente, dar fără colaps vertebral sau deficite neurologice, ceea ce permite asocierea tratamentului medicamentos cu cel conservator (13).

CONCLUZII

Tuberculoza vertebrală este o variantă etiologică care trebuie luată în considerare în diagnosticul diferenţial al proceselor de osteoliză, mai ales într-un context clinic relevant : pacient vârstnic sau imunodeprimat, simptomatologie dureroasă persistentă, localizată cel mai frecvent în zona toraco-lombară, antecedente de tuberculoză pulmonară, sindrom astenic şi febril, anemie, sindrom inflamator. Explorările imagistice, radiologice, computer-tomografice sau prin rezonanţă magnetică oferă imagini specifice, în care afectarea spaţiului discal şi a porţiunii anterioare a corpilor vertebrali este aproape constantă şi face posibilă începerea tratamentului tuberculostatic, care reprezintă şi un test terapeutic. Pentru un diagnostic de certitudine cât mai precoce, standardul de aur este reprezentat de examenul microbiologic, histopatologic şi PCR efectuat din materialul obţinut prin biopsia osoasă, ghidată computer-tomografic, de la nivelul vertebrelor afectate.

BIBLIOGRAFIE

1. Raviglione MC, O’Brien RJ. Tuberculosis. In : Braunwald E et al. editors. *Harrison’s Principles of Internal Medicine*. 15th edition. McGraw-Hill Companies, 2001, 1028.
2. Vilar FC, Neves FF, Baima Colares JK, Lopes da Fonseca BA. Spinal tuberculosis (Pott’s disease) associated to psoas abscess : report of two cases and a literature review. *Revista da Sociedale Brasileira de Medicina Tropical* 2006 ; 39 (3) : 278-282.
3. Teo HJ, Peh WC. Imaging of tuberculosis of the spine. *Singapore Med J* 2004 ; 45 (9) : 439-445.
4. Lou XF, Wu RH, Xu SZ, Lin XJ. Spinal tuberculosis in post-liver transplantation patients : case reports. *Transpl Infect Dis* 2009 ; DOI : 10.1111/j.1399-3062.2009.00472.x, 1-6.
5. Ozisik K, Kaptanoglu E, Okutan O, Dural K. Pott’s disease after heart transplantation : a case report. *Transplant Proc* 2003 ; 35 : 1543-1545.
6. Berghea F. Artritele infecţioase bacteriene, virale, fungice, parazitare. În : Ionescu R coordonator. *Esenţialul în Reumatologie*. Ediţia a II-a revizuită. Bucureşti : Ed. Medicală Amaltea, 2007, 486-487.
7. Ringshausen FC, Tannapfel A, Nicolas V et al. A fatal case of spinal tuberculosis mistaken for metastatic lung cancer : recalling ancient Pott’s disease. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2009 ; 8 (32) : 1-7.
8. Le Page L, Feydy A, Rillardon L et al. Spinal tuberculosis : a longitudinal study with clinical, laboratory and imaging outcomes. *Semin Arthritis Rheum* 2006 ; 36 : 124-129.
9. Joseffer SS, Cooper PR. Modern imaging of spinal tuberculosis. *J Neurosurg Spine* 2005 ; 2 : 145-150.
10. Turgut M. Spinal tuberculosis (Pott’s disease) : its clinical presentation, surgical management, and outcome. A survey study on 694 patients. *Neurosurg Rev* 2001 ; 24 : 8-13.
11. Park DW, Sohn JW, Kim EH et al. Outcome and management of spinal tuberculosis according to the severity of disease : a retrospective study of 137 adult patients at Korean teaching hospitals. *Spine* 2007 ; 32 : E130-135.
12. Almeida A. Tuberculosis of the spine and spinal cord. *Euro J Radiol* 2005 ; 55 (2) : 193-201.
13. Oguz E, Sehirlioglu M, Altinmakas M et al. A new classification and guide for surgical treatment of spinal tuberculosis. *Int Orthopaed* 2008 ; 32 : 127-133.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

HEMORAGIA SUBARAHNOIDIANĂ DE CAUZĂ ANEVRISMALĂ

A. Chiriac[1], I. Poeată[1], J. Baldauf[2], H.W. Schroeder[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Clinica Neurochirugie
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
2. Klinik für Neurochirurgie

ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE (Abstract): Nontraumatic subarachnoid hemorrhage is a neurosurgical emergency characterized by the extravasation of blood into the spaces covering the central nervous system that are filled with cerebrospinal fluid. The leading cause of nontraumatic subarachnoid hemorrhage is rupture of an intracranial aneurysm, which accounts for about 80 percent of cases and has a high rate of death and complications. The management of aneurysmal SAH has changed significantly over the past few years. This change is mostly due to the demonstration of the superiority of early diagnosis, surgical clipping or endovascular embolization of ruptured aneurysms. This superiority derives from the relative safety of early aneurysm occlusion and the major threat of early rebleeding (approximately 25% in three weeks after SAH). **Key words**: SUBARACHNOID HEMORRHAGE, ANEURYSM, CLIPPING, EMBOLIZATION

Hemoragia subarahnoidiană (HSA) este o manifestare hemoragică comună, adesea cu urmări devastatoare, fiind considerată o urgenţă neurochirurgicală. HSA se caracterizează prin extravazarea sângelui în spaţiul subarahnoidian ocupat de lichidul cerebrospinal. Cauza majoră este reprezentată de ruptura unui anevrism intracranian cu o pondere de peste 80% din totalul HSA. Celelalte HSA de origine nonanevrismală, incluzând HSA izolată perimezencefalic au o pondere de 15-20% şi se caracterizează printr-un prognostic mai bun.

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

Incidenţa şi predominenţa

HSA are caracteristici demografice, factori de risc şi modalităţi de tratament clar stabilite. Astfel, incidenţa HSA a rămas stabilă în ultimiile 3 decenii reprezentând 5-8 % din totalul accidentelor vasculare cerebrale (10,5 cazuri la 100 000 de locuitori pe an), unele variaţii fiind înregistrate de la o regiune la alta (tab. I). Aceasta incidenţă este infuenţată deasemenea de vârstă, sex şi rasă. Media de vârstă a pacienţilor cu risc de HSA este semnificativ mai mică decât în cazul celorlalte tipuri de accidente vasculare cerebrale, având un vârf în decada a şasea de vârstă. Femeile au un risc de 1.6 ori mai mare faţă de bărbaţi, iar riscul este cu 2.1 mai mare în cazul populaţiei de culoare faţă de rasa albă. Deasemenea, rata incidenţei HSA este mai crescută în Finlanda şi Japonia faţă de alte regiuni de pe glob (1).

Factorii de risc

Principalii factori variabili de risc identificaţi şi analizaţi în diverse studii au fost reprezentaţi în principal de fumat, hipertensiunea arterială, consumul de alcool şi în mai mică măsură consumul de droguri. În aceleaşi studii, consumul de produse contraceptive orale nu a prezentat un risc semni-

TABELUL I

Caracteristici epidemiologice ale HSA

(J. van Gijn and G.J.E. Rinkel, Brain 2001)

Incidenţa	n/100 000 pacienţi pe an
Populaţia generală	10.5
Finlanda	22.0
Japonia	23.0
Alte regiuni	7.8
Femei	7.1
Barbaţi	4.5

TABELUL II

Scala World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)

Grad	Criterii de evaluare	Mortalitatea preoperatorie
I	Asimptomatic, cefalee minoră, uşoară rigiditate nucală	0 – 5%
II	Cefalee moderat sau severă, rigiditate nucală marcantă, fără deficite neurologice cu excepţia parezelor nervilor cranieni	2 – 10%
III	Somnolenţă, confuzie, deficit focal mediu	10 – 15%
IV	Stupoare, hemipareză moderată-severă, semne incipiente de rigiditate de decerebrare, disfuncţii vegetative	60 – 70%
V	Coma profunda, rigiditate de decerebrare, moarte cerebrala	70 – 100%

ficativ, dar a fost confirmat ca potenţial factor de risc în studii ulterioare. De asemenea, potenţialul de risc nu a fost foarte clar precizat în cazul terapiei de substituţie cu hormoni sau în cazul unor valori crescute a nivelului de colesterol în plasmă.

Un alt factor important invariabil de risc identificat a fost predispoziţia familială. La procent de 5-10% din HSA a fost identificat un istoric familial pozitiv. Acest factor de risc a fost identificat în cazul rudelor de grad 1, acesta fiind nesemnificativ în cazul rudelor de grad 2.

Riscul unei HSA anevrismale a fost de asemenea asociat cu disfuncţii congenitale specifice ale ţesutului conjunctiv care includ rinichiul polichistic (2%), sindromul Ehlers-Danlos (tip IV), pseudoxantoma elasticum şi neurofibromatoza tip I.

Alte studii internaţionale au ridicat în discuţie diverşi factori de risc de apariţie a HSA (ruptura anevrismală) în cazul anevrismelor nerupte, diagnosticate întâmplător. Astfel, principalii factori luaţi în consideraţie în aceste studii au fost reprezentaţi de localizarea şi dimensiunea leziunilor anevrismale. Rapoartele au arătat un risc cumulativ pe o perioadă de cinci ani mai crescut în cazul anevrismelor cu localizare în circulaţia posterioară şi segmentul comunicant posterior al arterei carotide interne faţă de cele din circulaţia anterioară. Sub aspect dimensional, riscul de ruptură identificat a fost de 0,5-1% în cazul anevrismelor sub 5 mm, 2,6% pentru 5-12 mm, 14,5% pentru 13-24 mm şi până la 40% pentru cele de peste 25 mm (1,2).

DIAGNOSTICACREA

Diagnosticul clinic

Întrucât HSA anevrismală constitue o urgenţă medicală majoră, o cunoaşterea cât mai exactă a simtomatologiei şi realizarea unei anamneze cât mai seriose poate juca

TABELUL III

Scala Hunt&Hess

Gradul	GCS	Deficit motor
I	15	Absent
II	14-13	Absent
III	14-13	Prezent
IV	12-7	Prezent sau absent
V	6-3	Prezent sau absent

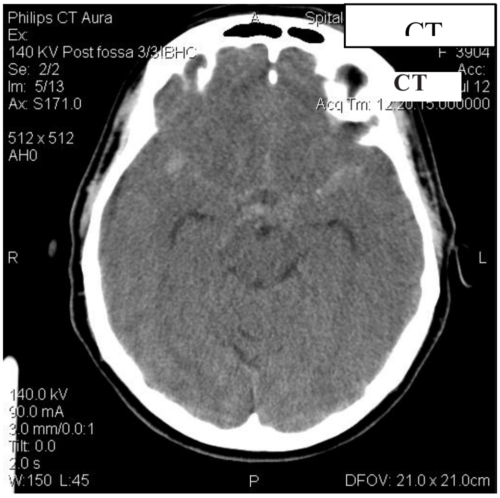

Philips CT Aura
Ex:
140 KV Post fossa 3/3 IBHC
Se: 2/2
Im: 5/13
Ax: S171.0
512 x 512
AH0
A
Spital
CT
CT
Acq Tm: 12:20:13.000000
R
L
140.0 kV
90.0 mA
3.0 mm/0.0:1
Tilt: 0.0
2.0 s
W:150 L:45
P
DFOV: 21.0 x 21.0cm

Fig. 1. Imagine CT cu HSA

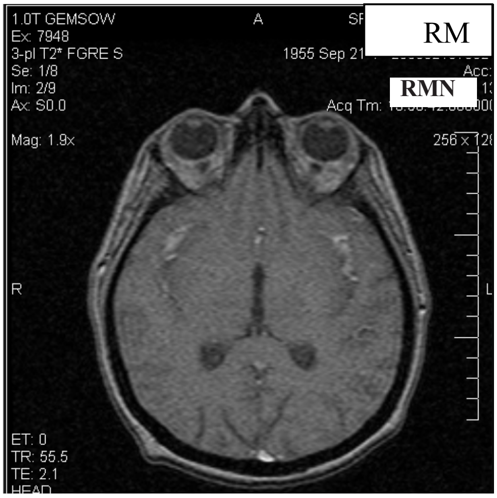

1.0T GEMSOW
Ex: 7948
3-pl T2* FGRE S
Se: 1/8
Im: 2/9
Ax: S0.0
Mag: 1.9x
A
1955 Sep 21
RM
RMN
Acc:
Acq Tm:
R
L
ET: 0
TR: 55.5
TE: 2.1
HEAD

Fig. 2. Imagine RMN cu HSA

un rol extrem de important în reducerea semnificativă a nivelului de morbiditate şi mortalitate în cazul acestei patologii. Având în vedere acest lucru putem afirma cu tărie că primul bastion în lupta cu această boală este reprezentată de medicul de familie, medicul de circumscripţie sau medicul urgentist care în cele mai frecvente cazuri este cel care stabileşte diagnosticul iniţial.

La ora actuală există câteva sisteme de gradare a stării clinice a pacienţilor admişi cu HSA. Cele mai utilizate sunt reprezentate de Scala Hunt&Hess şi World Federation of Neurological Surgeons (WFNS). Aceasta din urmă are la baza Scala Glasgow de evaluare a comei. Cu cât scorul evaluării este mai mare cu atât prognosticul este mai rezervat.

Semnul distinctiv al debutului unei HSA este reprezentat de cefalea brusc instalată şi de intensitate crescută. Scurta pierdere de conştienţă care poate merge până la o oră este, de asemenea, întâlnită la mai mult de jumătate din pacienţi. În mod clasic, cefalea datorată rupturii anevrismale apare în câteva secunde, de aceea este foarte important a cere date cât mai exacte cu privire la rapiditatea debutului cefaleei ; pacienţii adesea se plâng doar de intensitatea cefaleei fără a şti că descrierea modului de debut poate fi de o importanţă majoră.

Asocierea cefaleei cu senzaţia de greaţă, vărsături, dureri la nivelul gâtului (rigiditate nucală), fotofobie constitue deasemenea indicii clinice clare care conclud către o ruptură anevrismală. Deasemenea, la examenul fizic se poate evidenţia în unele cazuri mici hemoragii retiniene.

Apariţia ulterioară a unor deficite neurologice pot fi caracteristice unei HSA oferind indicii cu privire la posibila localizare a leziunii anevrismale şi anume : - pareza parţială sau totală a nervului III în anevrismul de comunicantă posterioară (poate fi asociată şi în anevrismul de bifurcaţie de bazilară sau de arteră cerebeloasă superioară, dar mai rar), pareza de nerv VI, adesea bilaterală în creşterea presiunii intracraniene datorată HSA, mono/bipareză a membrelor inferioare sau abulie în anevrismele de comunicantă anterioară sau pericaloasă, combinaţii ale hemiparezei cu afazie sau deficienţe de câmp vizual în anevrismele de arteră cerebrală medie.

În absenţa semnelor şi simptomelor clasice, HSA poate fi diagnosticată greşit. Frecvenţa diagnosticării greşite poate fi de peste 50% în cazul pacienţilor care se prezintă pentru prima dată la un consult medical. Luând în consideraţie gradul de severitate al cefaleei, in cele mai dese cazuri aceasta este confundată cu diversele forme inofensive de cefalee ca, migrena (cefalee vasculară benignă) sau aşa numita cefalee de contracţie musculară. Similar, senzaţia de greaţă asociată cu vărsături apare în 70% din pacienţii cu ruptură anevrismală, dar şi la 43% din pacienţii cu diverse forme de cefalee inofensive. Rigiditatea nucală este un semn comun atât în HSA cât şi în meningita infecţioasă. De asemenea, rigiditatea nucală de etiologie HSA poate apare la câteva ore după debutul cefaleei sau poate lipsi în cazul pacienţilor în comă profundă, astfel ea nu va putea constitui un element de ajutor în diagnosticarea corectă în cazul unui consult în urgenţă (la câteva zeci de minute de la debut).

Lipsa accesului facil la o metodă de investigaţie suplimentară (puncţie lombară, CT) poate deasemenea contribui în proporţie de 70 la sută la diagnosticarea greşită prin „descurajarea" medicului care oferă consultaţia. Deasemenea, o interpretare greşită a rezultatului acestor investigaţii poate contribui în proporţie de până la 10% la diagnosticare incorectă.

Este chiar mult mai dificil de a ridica suspiciunea unei HSA prin ruptură anevrismală, în cazul în care pacientul nu relatează debutul unei cefalei brusc instalate sau atunci când alte simptome prevalează deasupra cefaleei, cum ar fi pacienţii care se prezintă pentru o criză epileptică sau în status confuzional, ori la care un traumatism cranian este asociat. Crizele epileptice asociate unei HSA prin ruptura anevrismală pot apare în 6-16% din pacienţi. Bineînţeles că, majoritatea pacienţilor cu epilepsie de novo peste vârsta de 25 ani îndeplinesc alte condiţii decât cele ale unei HSA, însă suspiciunea ar trebui menţinută dacă intensitatea cefaleei postictale este neobişnuit de crescută.

2-5% din pacienţii cu HSA se prezintă cu sindrom confuzional acut. Diagnosticul diferenţial în sindromul confuzional acut este foarte vast de aceea o importanţă majoră în acest caz o au posibili însoţitori ai pacientului (martori la debutul simptomatologiei) care pot oferi amănunte importante pentru stabilirea diagnosticului cât mai exact (2,3,4,5).

Există de asemenea asocieri între traumatismul cranian şi debutul unei HSA prin ruptură anevrismală. şi în acest caz o anamneză cât mai corectă privind succesiunea exactă a evenimentelor poate conduce către o diagnosticare cât mai corectă.

Diagnosticul paraclinic

În cazul unei suspiciuni de HSA, examinarea prin computer tomografie (CT) simplă, trebuie avută în vedere ca investigaţie imagistică de primă intenţie pentru stabilirea diagnosticului corect. HSA este evidenţiată CT sub forma unei colecţii sanghinolente hiperdense localizată de cele mai multe ori în spaţiile subarahnoidiene bazale.

Deoarece în unele cazuri o HSA poate fi sub forma unor colecţii sanghinolente extrem de reduse cantitativ, o examinare CT corectă trebuie realizat cu secţiuni fine, în special la nivelul bazei craniului. Efectuarea unui CT de calitate, va evidenţia o HSA în 99% din cazuri în primele 12 ore de la debutul simptomatologiei. Ca urmare a „cură-

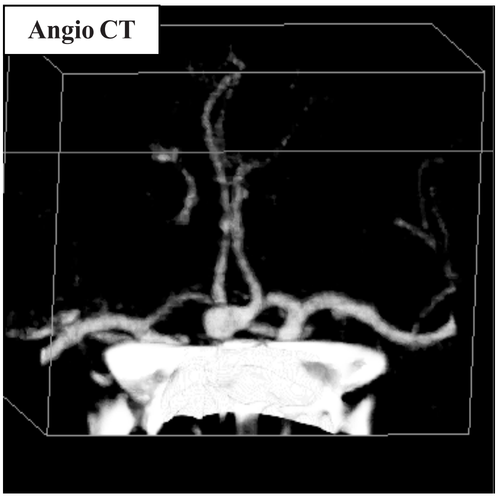


Fig. 3. Reconstrucţie 3D pe bază de AngioCT

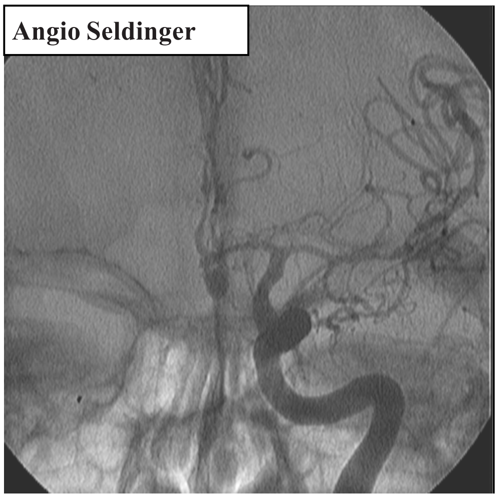


Fig. 4. Aspecte imagistice prin angiografie Seldinger

ţării” relativ rapide a spaţiului subarahnoidian datorat circuitului continuu de LCR, „sensibilitatea” CT pentru HSA scade progresiv la 93% în primele 24 de ore, mergând până sub 50% în primele 4 zile. De asemenea, o diagnosticare CT fals pozitivă a unei HSA poate fi posibilă în cazul prezenţei unui edem cerebral generalizat, cu sau fără zone de infarct constituite, care provocând o congestie venoasă în spaţiul subrahnoidian, poate mima adesea o HSA.

În situaţia în care, CT nu se evidenţiază o colecţie hemoragică în spaţiul subarahnoidian (cel mai adesea ca urmare a intervalului larg de timp între debut şi examinare) contrar debutului clinic, suspiciunea unei HSA trebuie însă menţinută.

Astfel, o puncţie lombară (PL) cu numărătoare de elemente trebuie realizată în cazul pacienţilor suspectaţi de HSA, la care rezultatul examinării CT este negativ sau neconcludent. Colecţia de LCR trebuie realizată în 4 eprubete consecutive. Caracteristicile HSA prin PL sunt reprezentate de presiunea iniţială de evacuare LCR crescută, aspectul xantomatos al LCR, numărul relativ constant al conţinutului de elemente de la proba 1 la proba 4.

Următorul pas în cazul pacienţilor diagnosticaţi cu HSA este reprezentat de investigaţia arborelui vascular cerebral angiografie cerebrală. Deşi angiografia cerebrală prin cateterism femural este încă considerată la ora actuală investigaţia „standard”, agiografia computerizată (AngioCT) câştigă tot mai mult teren ca investigaţie de primă intenţie a vascularizaţiei cerebrale, datorită neinvazivităţii sale şi a sensibilităţii tot mai apropiate de cea a angiografiei clasice. Cu toate acestea, o examinare AngioCT negativă sau neconcludentă, trebuie întotdeauna urmată de o explorare angiografică prin cateterism femural pentru clarificarea diagnosticului. La aproximativ 15-20% din cazuri, atât AngioCT cât şi angiografia clasică nu vor evidenţia o leziune clară, în ciuda unei HSA diagnosticată CT. În această situaţie, o reevaluare prin angiografie prin cateterism femural trebuie realizată la 10-14 zile de la prima investigaţie, cu temporizarea pacientului pe tot acest interval. La doar 2-3% din aceste cazuri o leziune de tip anevrismal va fi evidenţiată la controlul angiografic (5,6,7).

Rezonanţa magnetică nucleară (RMN) este o altă tehnică de investigaţie paracli-

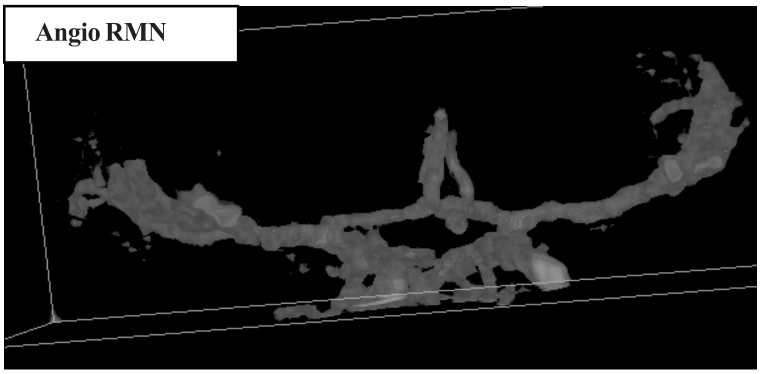


Fig. 5. Reconstrucţie 3D pe bază de AngioRMN

nică care prin noile îmbunătăţiri aduse tinde a fi utilizat atât în diagnosticarea HSA cât şi pentru explorarea vascularizaţiei cerebrale. Astfel, RMN în tehnica FLAIR poate evidenţia o HSA în faza acută în condiţii de calitatea şi „sensibilitatea” aproape similare cu cele ale CT. Deasemenea, prin tehnica AngioRMN se pot vizualiza în condiţii suficient de clare leziuni de tip anevrismal cu dimensiuni de peste 3mm. Există şi situaţii în care investigaţia RMN se impune pentru clarificarea diagnosticului cum ar fi în cazul leziunilor anevrismale de mari dimensiuni, adesea parţial trombozate, sau în cazul unei HSA a cărei sursă poate fi reprezentată de o malformaţie arteriovenoasă (ex. cavernom).

Ultrasongrafia Doppler Transcraniană (UDP) este a altă nou tehnică introdusă şi folosită tot mai frecvent pentru evidenţierea anevrismelor cerebrale, şi mai ales pentru monitorizarea vasospasmului cerebral, adesea asociat acestor tipuri de leziuni, uneori cu consecinţe extrem de grave pentru pacient. Limitele acestui tip de investigaţie sunt reprezentate de imposibilitate accesului monitorizării arborelui vascular cerebral distal, al vizualizării suficient de clare a unor leziuni anevrismale sub 10mm, sau de găsirea unei ferestre de investigaţie ultrasonice adecvate (10% din cazuri).

TRATAMENT

Toţi pacienţii cu HSA trebuie evaluaţi şi trataţi în regim de urgenţă, cu menţinerea în parametrii normali a respiraţiei şi activităţii cardiace. După o stabilizarea iniţială aceştea trebuiesc transferaţi în clinici de specialitate pentru evaluare completă şi stabilirea conduitei terapeutice adecvate. Principalele obiective în cazul pacienţilor diagnosticaţi cu HSA de cauza anevrismală sunt reprezentate de prevenirea riscului de resângerare, prevenirea şi managementul vasospasmului, tratamentul altor complicaţii medicale şi neurologice asociate.

Terapia generală

Este bine cunoscut faptul că hipertensiunea arterială este unul din factorii principali predispozanţi pentru ruptura anevrismală, acesta fiind adesea asociat momentului rupturii şi în perioada imediată acesteia. Astfel, în cadrul terapiei generale o mare atenţie trebuie acordată menţinerii tensiunii arteriale în limite normale, prin administrarea intravenoasă de agenţi antihipertensivi atunci când situaţia se impune. Odată cu securizarea anevrismului (post operator), valori crescute ale tensiunii arteriale sunt permise, fără a exista însă la ora actuala o convenţie unanim acceptată privind limita superioara a acesteia. Analgezia este adeseori necesară, folosirea agenţilor medicamentoşi de tipul narcoticelor fiind indicată. Doi factori importanţi asociaţi cu o evoluţie şi prognostic dificil sunt reprezentaţi de hiperglicemie şi hipertermie, ambii trebuind corectaţi. Profilaxia trombozei venoase profunde trebuie instituită cât mai devreme prin dispozitive de compresiune secvenţiale, iar administrarea de heparină subcutanat trebuie adăugată imediat după tratamentul leziunii anevrismale. Folosirea antagoniştilor ionilor de calciu reduce riscul unei evoluţii dificile datorată complicaţiilor ischemice, astfel administrarea de nimodipină oral este recomandată pre si post operator, până la un interval de 21 zile de la debut. Administrarea prelungită de antifibrinolitice reduce riscul resângerării, dar este adesea asociată cu creşterea riscului de ischemie cerebrală şi fenomene de tromboză sistemică.

Opţiuni terapeutice

Atât experienţa personală cât şi studiile din literatura recentă au arătat că la ora actuală tratamentul cât mai precoce al leziunii anevrismale este considerat obiectivul principal în prevenirea riscului de resângerare cu consecinţe adesea devastatoare pentru pacient. În prezent, există doua opţiuni terapeutice utilizate în managementul anevrismelor intracraniene : cliparea microchirurgicală şi embolizarea endovasculară. Din punct de vedere istoric, dar şi al frecvenţei utilizării, tehnica clipării microchirurgicale încă ocupă prima poziţie ca opţiune terapeutică a leziunilor anevrismale cerebrale. Timpul optim pentru intervenţia microchirurgicală de clipare a constituit o alta problemă viu discutată de specialişti în ultimii ani. Evidenţe clare a numeroase studii clinice publicate în ultima perioadă au demonstrat ca intervenţiile chirurgicale precoce „early surgery” (primele 3 zile de la debut) au redus semnificativ riscul resângerării şi a complicaţiilor asociate faţă de intervenţiile chirurgicale la distanţă „delay surgery”. Astfel, o clipare cât mai rapidă a unui anevrism rupt poate facilita începerea cât mai rapidă a manevrelor de prevenire a vasospamului cerebral (creşterea presiunii de perfuzie cerebrală).

Tehnica embolizării anevrismelor intracraniene a cunoscut o popularizare ridicata în special în ultimii 10 ani, ca urmare a gradului mult mai redus de invazivitate, a introducerii noilor tipuri de materiale si agenţi de embolizare, dar care are si dezavantajul unor costuri cu mult mai ridicate faţă de intervenţia microchirurgicală clasică.

Rezultatele ultimelor studii statistice prospective ale International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) cu privire la evoluţia şi prognosticul pacienţilor cu anevrism intracranian rupt consideraţi optimi atât pentru tratamentul chirurgical cât şi cel endovascular au fost publicate recent. Acestea au arătat că, pentru această subgrupă particulara de pacienţi, prognosticul favorabil, definit ca supravieţuirea fără nici un deficit neurologic la un an postintervenţional, a fost înregistrat mai frecvent la pacienţii trataţi endovascular decât în cazul celor trataţi prin clipare microchirurgicală. Riscul de epilepsie a fost substanţial mai redus pentru pacienţii trataţi endovascular, dar riscul resângerării a fost mai ridicat. Deasemenea, la pacienţii care au beneficiat de angiografie de control rata de ocluzie completă a leziunii anevrismale a fost mai mare în cazul clipării microchirurgicale.

Studiile ISAT au stat practic la baza validării tehnicii embolizării anevrismelor intracraniene. Cu toate acestea, există numeroase leziuni de tip anevrismal pentru care tratamentul endovascular nu este cel mai indicat. Astfel, în majoritatea situaţiilor, câţiva factori trebuie avuţi în vedere în stabilirea tratamentului optim, şi anume : vârsta pacientului, starea generală la internare, existenţa altor afecţiuni asociate, locaţia şi morfologia leziunii anevrismale, precum şi relaţia acestora cu vasele din vecinătate. În general la pacienţii cu vârste mai înaintate sau cu o stare generală semnificativ alterată tratamentul endovascular este mai indicat. Anevrismele cu localizare în circulaţia posterioară sau cu localizare profundă, greu accesibile (ex. sinus cavernos) sunt de asemenea mai uşor de abordat endovascular. Pe de alta parte anevrismele cu un colet larg, cele asociate cu o hemoragie intracerebrală, sau cele care prezintă vase normale ce pleacă de la nivelul coletului sau sacului anevrismal sunt mult mai indicate abordării microchirurgicale. În plus la anevrismele de mari dimensiuni, care exercită efecte de masă cu fenomene de focalizare neurologice, cura chirurgicală este mai eficienta (6,7).

COMPLICAŢII

Evoluţie şi prognostic

Principalele complicaţii neurologice sunt obişnuite şi includ vasospamul simptomatic (46% din cazuri), hidrocefalia (20% din cazuri) şi resângerarea (7% din cazuri). Hipertensiune intracraniană este o alta problemă întâlnita frecvent în perioada imediat următore declanşării HSA. Hipertensiunea intracraniană în HSA este secundară, fiind datorată hiperactivităţii autonome. Creşterea tensiunii arteriale determină o creştere directă a presiunii transmurale (presiunea arterială medie – ICP) şi a probabilităţii de sângerare, din acest motiv un control strict al tensiunii arteriale se impune.

Pacienţii cu resângerări repetate au un risc crescut de disfuncţii neurologice permanente şi o rată a mortalităţii de aproximativ 50%. Resângerarea poate fi prevenită prin instituirea unui cure terapeutice în regim de urgenţă (clipare sau embolizare) cunoscut fiind faptul ca riscul de resângerare este crescut în primele câteva zile de la debut (4% în prima zi, şi cu 1,5%/zi în următoarele 2 săptămâni). Vasospamul cerebral este mai degrabă o reacţie inflamatorie la nivelul peretelui vascular şi care este predominant în intervalul 4 – 12 zile de la debutul HSA. Unul din factorii de predicţie a vasospamului este reprezentat de cantitatea de sânge subarahnoidiană evidenţiată la explorarea CT iniţială. Vasospamul evidenţiat angiografic (2/3 din pacienţi) este mult mai frecvent întâlnit decât vasospamul simptomatic cu evidenţe clinice.

UDP poate fi utilizata zilnic in monitorizarea vasospasmului şi care este definit ca o viteză medie a fluxului sanguin cerebral de peste 100-120 cm/sec la nivelul vascularizaţiei majore (artera carotidă internă, artera cerebrală medie). Vasospasmul cerebral odată evidenţia clinic necesita instituirea unei terapii de hipervolemie si hipertensiune. In cazul pacienţilor a căror condiţie nu se ameliorează după instituirea terapiei medicale mai sus amintite, o intervenţie endovasculară poate fi impusă. Acesta constă în angiografie prin cateterism femural cu angioplastie transluminală sau injectarea intraluminală de vasodilatatoare în zonele de spasm sever.

Hidrocefalia evidenţiată CT şi manifestă simptomatic cauzată de diminuarea capacităţii de absorbţie a LCR poate necesita plasarea temporară a unui sistem de drenaj extern sau chiar a unui sistem şunt permanent cu valvă.

Crizele convulsive pot să apară la 1/3 din pacienţii cu HSA. Eficacitatea utilizării profilactice a agenţilor anticonvulsivanţi nu a fost îndeajuns studiată din acest motiv administrarea lor ţine în mare parte de experienţa medicului specialist şi ea poate fi menţinută cel puţin o săptămână după sângerarea iniţială. Pacienţii în stare comatoasă ar trebui monitorizaţi EEG, din moment ce posibilitatea apariţiei crizelor nonconvulsive poate fi de aproape 20% (8).

Complicaţiile medicale potenţial preventibile după o HSA pot determina în mod direct o creştere a morbidităţii, a intervalului de timp de spitalizare şi a mortalităţii. Marea majoritate a pacienţilor pot suferi o complicaţie medicală, dar doar în 40% din cazuri acesta poate avea consecinţe severe. Complicaţiile medicale cele mai obişnuite sunt reprezentate de edemul pulmonar în 23% din cazuri, aritmiile cardiace în 35%

din cazuri şi de dezechilibrele electrolitice în 28% din cazuri. Hiponatremia poate fi adesea cauzată de secreţia inadecvată de hormon antidiuretic sau de pierderile de săruri la nivel cerebral. Tratamentul hiponatremiei poate consta în restricţiile hidrice în primul caz sau hidratarea agresivă în cea de a doua situaţie.

În ceea ce priveşte tratamentul de lungă durată se poate afirma că peste 50% din supravieţuitori descriu diverse deficienţe cum ar fi cele de memorie, dispoziţie sau a unor funcţii neurofiziologice. Aceste deficiente adesea pot influenta viata sociala a acestor persoane. Cu toate aceste jumătate pana la 2/3 din supravieţuitori sunt capabili să se reîntoracă la serviciu (8,9).

CONCLUZII

Managementul hemoragiei subarahnoidiene de cauza anevrismala poate fi puternic influenţat de implicarea cât mai activa a intregului staff medical, pornind de la medicul de familie şi până la specialistul în recuperare neuromotorie. Stabilirea unui diagnostic cat mai corect cu instituirea cu unui tratamentul medical optim si precoce poate influenţa semnificativ evoluţia si prognosticul in cazul acestei patologii. Si nu in ultimul rând, adaptarea tehnicilor terapeutice la noile tendinţe şi direcţii de cercetare apărute vor avea cu siguranţă un impact crescut atât la nivel social cât şi economic.

BIBLIOGRAFIE

1. Biller J, Godersky JC, Adam HP. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1988 ; 19 : 1300-1304.
2. Broderick JP, Viscoli CM, Brott T et al. Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke* 2003 ; 34 : 1375-1381.
3. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994 ; 25 : 2315-2328.
4. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage : the Fisher scale revisited. *Stroke* 2001 ; 32 : 2012-2020.
5. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage : role of region, year, and rate of computed tomography : a meta-analysis. *Stroke* 1996 ; 27 : 625-629.
6. Drake CG. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. *J Neurosurg* 1998 ; 68 : 985-986.
7. Bambakidis NC, Selman WR. Subarachnoid hemorrhage. In : Suarez JI editor. *Critical Care Neurology and Neurosurgery.* Totowa, N.J. : Humana Press, 2004, 365-77.
8. Hijdra A, Van Gign J, Nagelkerke NJ et al. Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1988 ; 19 : 1250-1257.
9. Eldow JA, Caplan LR. Avoiding the pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 29-36.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

INFLUENŢA PREGĂTIRII PREOPERATORII A COLONULUI ASUPRA EVOLUŢIEI POSTOPERATORII LA PACIENŢII CU CANCER DE RECT

N. Tătaru[1], S.N. Romedea[2]
1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Spitalul Municipal Huşi
Universitatea de Medicina si Farmacie "Gr.T. Popa" Iasi
Facultatea de Medicina
Spitalul Clinic de Urgenţe "Sf. Ioan" Iaşi
2. Disciplina de Urgenţe Chirurgicale

PREOPERATORY TREATMENT OF THE PATIENT WITH RECTAL CANCER INFLUENCE ON POSTOPERATORY EVOLUTION (Abstract): Preoperative preparation of patients with rectal cancer prior to surgery consisted of a constant concern for both the surgeon and the doctor of anesthesia and intensive care. The purpose of the study is to compare postoperative results in terms of evolution (postoperative morbidity, severity, days of hospitalization) in patients who have undergone surgery for rectal cancer, some with classical preparation, others, according to the ERAS protocol. **Material and method**: During three years period (2005-2008) 88 patients with rectal cancer were operated at the Emergency Surgical Clinic of the "St. John" Hospital Iaşi. **Results**: 41 patients were excluded from the study and operated in emergency without preoperative preparation. The rest 47 followed classical preparation (n = 24) or the ERAS protocol (n = 23). There were following data: age, gender, presence of associated comorbidities, need for blood transfusion, type of operation, complications, number of hospitalization days after surgery. **Conclusions**: Postoperative complications occur more widely and are more severe in patients with rectal cancer who had preoperative classical preparation versus those who have received training in accordance with the ERAS protocol. Duration of hospitalization both in absolute and averaging appears to be influenced by the type of preoperative training records without having significant statistically differences. **Key words**: RECTAL CANCER, POSTOPERATIVE OUTCOME, FAST-TRACK SURGERY, POSTOPERATIVE MORBIDITY

Pregătirea preoperatorie a pacienţilor cu cancer de rect în vederea intervenţiei chirurgicale a constat o preocupare constantă atât pentru chirurg cât şi pentru medicul de anestezie şi terapie intensivă. Clasic, pe lângă corectarea eventualelor dezechilibe biologice şi metabolice şi compensarea tarelor asociate o atenţie deosebită se acordă preparării colonului. După cum bine se ştie pregătirea colonului implică atât regim dietetic sărac în fibre pe o perioada ce variază de la 48 la 72 de ore în funcţie de autor, golirea acestuia care se poate realiza în mai multe feluri (de asemenea diferit de la autor la autor, de la şcoală la şcoala şi chiar de la chirurg la chirurg): clisme, „wash down" cu diverse soluţii hiperosmolare sau şi una şi alta, dar şi o pregătire chimică cu antibiotice topice locale administrate fie per os, fie prin clismă. Fără să exagerăm putem spune că există la mulţi chirurgi o obsesie pentru un colon „curat" preoperator (1,2,3).

Plecând de la stadiile de recuperare după trauma emise de Cuthbertson încă din 1930 a fost elaborat un protocol integrativ de management al pacientului care urmează să

TABELUL I

Distribuţia pe sexe

pregătirea preoperatorie	sex		Total
	masculin	feminin	
pregătire clasica	9	15	24
protocol ERAS	11	12	23
Total	**20**	**27**	**47**

ERAS - Enhanced recovery after surgery

suporte o intervenţie chirurgicală majoră: ERAS – Enhanced Recovery After Surgery, aplicabilă şi în chirurgia colonului stâng şi rectului (4,5). În centrul acestei abordări stă echilibrarea dezechilibrelor metabolice produse de catabolismul accentuat indus de o intervenţie majoră. Ce a fost de natură să neliniştească însă chirurgul nu este preocuparea majoră pe aspectele metabolice ci faptul că se specifică clar că nu este nevoie de o pregătire expresă a colonului, adică fără regim preoperator şi mai ales fără pregătire mecanică şi chimică a colonului (6,7). Scopul lucrării de faţă este de a compara rezultatele postoperatorii în ceea ce priveşte evoluţia (prezenţa morbidităţii postoperatorii, gravitate acestora, număr de zile de spitalizare) la pacienţi care au suportat o intervenţie chirurgicală pentru un cancer de rect, unii având preoperator o pregătire clasică, alţii conform protocolului ERAS.

MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada 1 ianuarie 2005 – 31 decembrie 2008 au fost operaţi în Clinica de Chirurgie a Spitalului Clinic de Urgenţe Sf. Ioan din Iaşi, 88 de pacienţi cu cancer de rect, joncţiune recto-sigmoidiană şi de canal anal. Dintre aceştia 41 de pacienţi (46,59%) au fost operaţi în urgenţă pentru complicaţii ale cancerului (6 pentru hemoragie, 3 pentru peritonită prin perforaţie şi 32 pentru ocluzie). Această categorie a fost exclusă din studiu. Ceilalţi 47 de pacienţi au suferit o intervenţie chirurgicală electivă şi deci au beneficiat de pregătire preoperatorie. 24 de pacienţi (51,06%) au avut o pregătire clasică a colonului, în timp ce 23 de bolnavi (48,93%) au beneficiat de pregătire conform protocolului ERAS.

S-au înregistrat următoarele date: vârstă, sex, prezenţa comorbidităţilor asociate, necesitatea transfuziei de sânge, tipul operaţiei, complicaţiile apărute, numărul de zile de spitalizare necesare postoperator. Datele au fost prelucrate cu SPSS 8.0 pentru Windows, realizându-se analiza pe sectoare de date, analiza în sistem intersectat şi analiza cu Testul non-parametric Mann-Whitney U pentru 2 eşantioane independente.

Lotul studiat a cuprins bărbaţi în proporţie de 42,6% (n=20) şi femei 57,4% (n=27) cu distribuţie pe fiecare categorie de tip de pregătire ca în tabelul I.

Vârsta pacienţilor a fost cuprinsă între un minim de 38 de ani şi un maxim de 78

TABELUL II

Distribuţia tipurilor de dezechilibre

dezechilibrul predominant	pregătirea preoperatorie		Total (n)	%
	pregătire clasică	protocol ERAS		
malnutriţie	6	4	10	21,3
obezitate	7	6	13	27,7
anemie	5	5	10	21,3
două dezechilibre	1	3	4	8,5
fără dezechilibre semnificative	3	4	7	14,9
Total	**22**	**22**	**44**	**93,6**
System Missing	2	1	3	6,4

TABELUL III

Distribuţia comorbidităţilor

Comorbidităţi	**pregătirea preoperatorie**		**Total**	**%**
	pregătire clasică	**protocol ERAS**	**(n)**	
fără antecedente	3	2	5	10,6
cardiovasculare	8	5	13	27,7
respiratorii	1	1	2	4,3
hepato-biliare	6	7	13	27,7
digestive	1	2	3	6,4
neoplazice	1	1	2	4,3
asociere cardio-vascular şi respirator	3	5	8	17,0
alte antecedente	1		1	2,1
Total	**24**	**23**	**47**	**100**

de ani cu o vârstă medie de 63,17 +/- 9,12 ani. Vârsta medie a pacienţilor din fiecare grupă fiind asemănătoare : 62,29 ani în grupa celor cu pregătire clasică, respectiv 64,08 ani în cea a celor care au beneficiat de pregătire conform protocolului ERAS.

În ceea ce priveşte prezenţa dezechilibrelor induse de boala neoplazică au existat următoarele înregistrări consemnate în tabelul II (dezechilibrele înregistrate pe întregul lot studiat şi pe fiecare categorie de tip de pregătire)

Asocierea comorbidităţilor a fost practic regula (89,4%, n=42) iar absenţa antecedentelor excepţia (10,6%, n=5). Acestea sunt redate în tabelul III.

Au mai fost înregistrate datele privind tipul intervenţiei chirurgicale şi existenţa sau nu a transfuziei de sânge. Datele privitoare la aceste ultime două variabile sunt redate în tabelele IV şi V.

REZULTATE

Au fost înregistrate complicaţiile în primul rând ca prezenţa sau absenţa lor şi în al doilea rând în funcţie de gravitatea lor. Rezultatele analizei încrucişate a datelor privind existenţa complicaţiilor funcţie de tipul de

TABELUL IV

Distribuţia funcţie de necesarul de transfuzie de sânge

	pregătirea preoperatorie		**Total**	**%**
	pregătire clasică	**protocol ERAS**	**(n)**	
fără transfuzii	14	13	27	57,4
cu transfuzii	10	10	20	42,6
Total	24	23	47	100,0

TABELUL V

Distribuţia în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale

Tipul intervenţiei	**pregătirea preoperatorie**		**Total**	**%**
	pregătire clasică	**protocol ERAS**	**(n)**	
simple[1]		3	3	6,4
amputaţii de rect	6	10	16	34,0
rezecţii recto-colice	7	3	10	21,3
rezecţii anterioare	9	4	13	27,7
extinse[2]	2	3	5	10,6
Total	**24**	**23**	**47**	**100,0**

1 laparatomie exploratorie, excizie tumorală

2 rectocolectomii extinse la organele vecine

TABELUL VI

Distribuţia funcţie de prezenţa sau absenţa complicaţiilor

prezenta complicaţiilor	**pregătirea preoperatorie**		**Total (n)**	**%**
	pregătire clasică	**protocol ERAS**		
fără complicaţii		7	7	14,9
cu complicaţii	24	16	40	85,1
Total	**24**	**23**	**47**	**100,0**

TABELUL VII

Distribuţia funcţie de severitatea complicaţiilor

complicaţii postoperatorii	**pregătirea preoperatorie**		**Total (n)**	**%**
	pregătire clasică	**protocol ERAS**		
fără complicaţii		7	7	14,9
complicaţii minore medicale sau chirurgicale	10	6	16	34,0
complicaţii moderate medicale sau chirurgicale	9	8	17	36,2
complicaţii severe medicale sau chirurgicale	5	2	7	14,9
Total	**24**	**23**	**47**	**100,0**

TABELUL VIII

Media rangurilor în ierarhizarea faţă de prezenţa complicaţiilor

pregătirea preoperatorie	**N**	**Mean Rank**	**Sum of Ranks**
pregătire clasică	24	27,50	660,00
protocol ERAS	23	20,35	468,00
Total	47		

TABELUL IX

Media rangurilor în ierarhizarea faţă de severitatea complicaţiilor

pregătirea preoperatorie	**N**	**Mean Rank**	**Sum of Ranks**
pregătire clasică	24	28,52	684,50
protocol ERAS	23	19,28	443,50
Total	47		

pregătire sunt redate în tabelul VI. Conform acestuia reiese că doar 7 (14,9%) cazuri din cele 47 luate în studiu nu a prezentat nici un fel de complicaţii, marea majoritate (85,1%, n=40) având una sau mai multe complicaţii, medicale sau chirurgicale, cu diferite grade de gravitate de la uşoare la severe. De asemenea se constată că toate cele 7 cazuri fără complicaţii au fost notate în rândul pacienţilor cu pregătire după protocolul ERAS.

Gradul de severitate al complicaţiilor apărute, repartizate în funcţie de tipul de pregătire preoperatorie este analizat prin crosstabulare în tabelul VII. Este de remarcat faptul că predomină complicaţiile minore (medicale : laringită secundară intubaţiei, tahicardii supraventriculare cu ritm moderat crescut, etc. şi chirurgicale : serom parietal, congestia plăgii operatorii, etc) şi moderate (pneumonii, infecţii limitate ale plăgii, întârzierea reluării tranzitului peste 72 de ore etc.). În acelaşi timp se observă că numărul complicaţiilor minore este mai mare printre cei cu pregătire clasică (n=10 vs. n=6), al celor moderate sunt aproape identice, în timp ce numărul celor severe este mult mai mare printre cei cu pregătire clasică.

Pentru a confirma tendinţa care se conturează conform căreia pregătirea preoperatorie clasică s-a însoţit în rată mai mare de complicaţii postoperatorii, precum şi faptul că acestea au tendinţa să fie mai severe decât în grupul celor cu pregătire după protocolul ERAS, am aplicat testul non-parame-

TABELUL X

Media rangurilor în ierarhizarea faţă evoluţia postoperatorie

pregătirea preoperatorie	N	Mean Rank	Sum of Ranks
pregătire clasică	24	28,52	684,50
protocol ERAS	23	19,28	443,50
Total	47		

tric Mann-Whitney U pentru 2 eşantioane independente. Ipotezele de cercetare au fost :

1. Tipul pregătirii preoperatorii influenţează apariţia complicaţiilor postoperatorii.

În tabelul VIII se observă că media rangurilor în care se poziţionează pacienţii cu pregătire preoperatorie clasică în ierarhizarea prezenţei complicaţiilor postoperatorii este mult mai mare decât cea a celorlalţi, întărind supoziţia iniţială. Ipoteza este complet confirmată de datele din tabelul VIII unde se constată că p=0,004, de peste 10 ori mai mic decât cifra convenţională 0,005.

2. Tipul pregătirii preoperatorii influenţează severitatea complicaţiilor postoperatorii.

În tabelul IX se observă că media rangurilor în care se poziţionează pacienţii cu pregătire preoperatorie clasică în ierarhizarea severităţii complicaţiilor postoperatorii este mult mai mare decât cea a celorlalţi, întărind ipoteza a doua de cercetare. Şi această ipoteză este complet confirmată de testul statistic Mann-Whitney U obţinându-se un p=0,05.

Înafara analizei complicaţiilor lucrarea a avut şi scopul de a cerceta influenţa pregătirii preoperatorii asupra lungimii evoluţiei postoperatorii.

Perioada medie de spitalizare a acestor pacienţi a fost de 11,8 +/- 4,53 zile, cu un minim de 3 zile şi un maxim de 22 de zile, cumulând împreună 555 de zile de spitalizare. Pacienţii cu pregătire preoperatorie clasică (n=24) au însumat 320 de zile cu o spitalizare medie de 13,33 zile, în timp ce pacienţii pregătiţi după protocolul ERAS (n=23) au totalizat 235 de zile cu o perioadă medie de 10,21 zile. Se conturează astfel a treia ipoteză de cercetare :

3. Pregătirea preoperatorie clasică determină o evoluţie postoperatorie de mai lungă durată.

În tabelul X se observă că media rangurilor în care se poziţionează pacienţii cu pregătire preoperatorie clasică în ierarhizarea evoluţiei postoperatorii este mai mare decât cea a celorlalţi, însă aplicare testului Mann-Whitney U relevă un p=0,02 care nu se încadrează în intervalul de confidenţă. Deşi se conturează tendinţa de scădere a numărului de zile de spitalizare la pacienţii pregătiţi conform protocolului ERAS, diferenţa nu are semnificaţie statistică.

DISCUŢII

Pentru a confirma că influenţarea evoluţiei postoperatorii, în sensul apariţiei complicaţiilor şi a duratei spitalizării au fost efectuate teste statistice şi pentru celelalte variabile înregistrate care ar fi putut acţiona într-un sens sau altul asupra evoluţiei : sex, vârstă, prezenţa dezechilibrelor, prezenţa comorbidităţilor, transfuzia de sânge, tipul intervenţiei chirurgicale. Majoritatea acestor variabile au fost demonstrate ca putând să influenţeze evoluţia postoperatorie de multiple lucrări din literatură (8,9). În lotul studiat nu se confirmă că sexul (p=0,479/p=0,086), vârsta (p=0,191/p=0,308), dezechilibre preoperatorii (p=0,453/p=0,870), transfuzia de sânge (p=0,422/p=0,914), prezenţa comorbidităţilor (p=0,354/p=0,870), tipul intervenţiei chirurgicale (p=0,082/p=0,047) influenţează prezenţa complicaţiilor şi durata evoluţiei postoperatorii. De fapt după cum se observă, doar tipul intervenţiei chirurgicale a influenţat în lotul studiat durata evoluţiei postoperatorii dar nu şi a prezenţei complicaţiilor. De asemenea tot tipul intervenţiei chirurgicale a influenţat şi severitatea complicaţiilor chirurgicale ($p < 0,001$).

Confirmarea ipotezei că numărul şi severitatea complicaţiilor postoperatorii scad în urma introducerii protocolului ERAS se înscrie în curentul actual conturat de multiple lucrări publicate şi comunicate. Deşi în literatură se subliniază faptul că acest nou tip de pregătire scade durata de spitalizare, studiul de faţă nu confirmă această ipoteză (10,11).

Aceste multiple confirmări ar trebui să aibă menirea să îndepărteze frica tradiţională a chirurgului faţă de lipsa de pregătire mecanică şi chimică a colonului, precum şi faţă de absenţa sondei de aspiraţie naso-gastrică şi alimentaţia precoce. În acelaşi timp trebuie să îl orienteze în măsură mai mare spre pregătirea nutriţională, metabolică şi imunologică a acestuia.

CONCLUZII

1. Complicaţiile postoperatorii apar în măsură mai mare şi sunt mai severe la pacienţii cu cancer de rect care au avut pregătire postoperatorie clasică faţă de cei care au beneficiat de pregătire conformă cu protocolul ERAS.
2. Durata spitalizării deşi în cifre absolute şi calculul mediilor pare să fie influenţat de tipul pregătirii postoperatorii nu înregistrează diferenţe semnificative statistic.
3. Apariţia complicaţiilor, severitatea lor, precum şi durata spitalizării a fost influenţată şi de tipul intervenţiei chirurgicale.
4. Se impune continuarea înregistrării şi a studiului, creşterea numărului subiecţilor din baza de date putând produce modificări ale rezultatelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Mihalache Şt. *Cancerul colonului*. Iaşi : Ed Cronica, 1994.
2. Nichols RL, Holmes JWC. Antibiotics in colon surgery. In : *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. vol IV. Philadelphia : WB Saunders, 1996, 150-164.
3. Dellamonica P, Bernard E. Antibioprophylaxie en chirurgie colo-rectale. In : *Antibioprophylaxie en milieu chirurgical. Conférence de consensus*. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, 1992, 137-144.
4. Wilmore DW. From Cuthbertson to fast-track surgery : 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Ann Surg* 2002 ; 236 (5) : 643-648.
5. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002 ; 183 (6) : 630-641.
6. Kehlet H. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008 ; 248 (2) : 189-198.
7. Soop M, Nygren J. Optimizing perioperative management of patients undergoing colorectal surgery : what is new ? *Curr Opin Crit Care* 2006 ; 12 (2) : 166-170.
8. Ong ES, Alassas M, Dunn KB, Rajput A. Colorectal cancer surgery in the elderly : acceptable morbidity ? *Am J Surg* 2008 ; 195 (3) : 344-348.
9. Ragg JL, Watters DA, Guest GD. Preoperative risk stratification for mortality and major morbidity in major colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2009 ; 52 (7) : 1296-1303.
10. Nygren J, Soop M, Hausel J ERAS Group. An enhanced-recovery protocol improves outcome after colorectal resection already during the first year : a single-center experience in 168 consecutive patients. *Dis Colon Rectum* 2009 ; 52 (5) : 978-985.
11. Wichmann MW, Eben R, Angele MK, Brandenburg F, Goetz AE, Jauch KW. Fast-track rehabilitation in elective colorectal surgery patients : a prospective clinical and immunological single-centre study. *ANZ J Surg* 2007 ; 77 (7) : 502-507.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

CAPACITATEA DE REGENERARE A NERVULUI PERIFERIC. STUDII EXPERIMENTALE – REZULTATE PRELIMINARE

Mihaela Perţea[1], S. Luncă[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie “Gr. T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Catedra Chirurgicale I
Spitalul Clinic de Urgenţe “Sf. Ioan” Iaşi
1. Clinica de Chirurgie Plastică şi Microchirurgie Reconstructivă
2. Clinica de Urgenţe Chirurgicale

PERIPHERAL NERVE REGENERATION CAPACITY. EXPERIMENTAL STUDY - PRELIMINARY RESULTS (Abstract): Any injury affecting peripheral nerve continuity is followed by a degenerative reaction from nerve itself and its muscule. Nerve regeneration is possibly when the two ends are put in direct contact (direct suture), proximity (autologus or artificial grafts) or through muscle neurotization. The aim of this experimental study was to evaluate sciatic nerve degeneration and regeneration in rat after no suture (group 1), direct suture (group 2), nerve grafting (group 3) and muscle neurotization (group 4). Nerve samples were analyzed in optical microscopy at 8 and 16 weeks after surgery and nerve degeneration (group 1), axonal growth (group 2) and neuromuscular regeneration (group 4) were evaluated. Neuromuscular synapses after direct muscular neurotization are to be searched using the cholinesterase test. **Key words**: PERIPHERAL NERVE INJURY, NERVE DEGENERATION, NERVE REGENERATION, MUSCULAR NEUROTIZATION

Nervii periferici sunt recunoscuţi ca având o capacitate de regenerare cu mult mai mare decât cei de la nivelul sistemului nervos central, aceasta fiind una dintre caracteristicile care le diferenţiază în mod cert unele faţă de altele. Acest fapt este considerat rezultatul diferenţelor de organizare celulară dintre sistemul nervos periferic şi cel central (1,2,3,4,5). Orice alterare a continuităţii unui nerv (secţiuni, compresiuni, striviri), determină un proces de degenerare şi este urmat de tentativa de reparare morfologică şi funcţională. Procesul care este reprezentat de reorganizarea structurală şi depinde de o multitudine de reacţii metabolice, este denumit reacţie axonală şi include trei tipuri de modificări: locale, la nivelul segmentului distal şi la nivelul segmentului proximal (1,2,3,4,5). Acest proces de regenerare este posibil numai atunci când cele două capete secţionate sunt în apropiere una faţă de cealaltă. De aceea, orice tehnică chirurgicală prin care cele două capete sunt aduse în contact direct sau prin intermediul grefelor de nervi sau interpunerea unui tub director (segment de venă, muşchi în venă, silicon) care să direcţioneze creşterea axonală este indicată (6,7, 8,9,10,11). Nu întotdeauna o astfel de tehnică este posibilă, în situaţiile cu defecte nervoase majore fiind indicată implantarea directă a fasciculelor nervoase în muşchiul pe care îl inervează (12,13,14).

Scopul acestui studiu este de a evidenţia experimental, în cazul secţionării unui nerv periferic, modificările degenerative neuromusculare, capacitatea de creşterea axonală la nivelul unei suturi directe după secţiune, regenerarea unui nerv reconstruit cu grefă liberă nevascularizată şi efectele neurotizării neuro-musculare realizate prin implantarea în muşchiul aferent nervului lezat a fasciculelor acestuia.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot de 30 şobolani Wistar, femele, cu vârsta de 8 săptămâni şi cu greutăţi cuprinse între 190 şi 220 de grame. Animalele au fost găzduite individual într-un mediu controlat cu un ciclu zi/noapte de 12 : 12 ore, cu acces liber la apă şi alimente. Animalele au fost aclimatizate pentru 10 zile anterior intervenţiei chirurgicale. Cele 30 de animale nu au primit alimente cu o noapte înaintea interveţiei chirurgicale. În dimineaţa operaţiei acestea au beneficiat de anestezie generală, un număr de 4 şobolani fiind operaţi zilnic. Intervenţia a constat în realizarea unei incizii de aproximativ 1,5 cm la nivelul feţei posterioare a membrului posterior drept, descoperirea nervului sciatic şi secţionarea cu lama de bisturiu a acestuia. Animalele au fost împărţite în 4 loturi funcţie de intervenţia chirurgicală practicată : lotul 1 de 6 animale la care nervul secţionat nu a fost suturat, lotul 2 de 8 animale la care s-a practicat sutura directă nervoasă, lotul 3 de 8 animale pentru care s-a realizat sutura cu grefon nervos (nerv senzitiv recoltat din acelaşi câmp operator) şi lotul 4 de 8 animale l-a care s-a practicat implantarea după disecţia pe fascicule a nervului prin mici breşe în muşchiul pe care îl inervează pe suprafeţe diferite şi la adâncimi diferite, urmărindu-se punerea în evidenţă a noilor sinapse neuro- musculare (fig. 1-4). Un număr de 7 şobolani au decedat în perioada postoperatorie, toţi aceştia fiind din lotul 3.

Lotul de 30 de animale a fost împărţit în două subloturi A şi B, funcţie de momentul la care s-a realizat recoltarea pieselor de analizat. Primul lot A, cu recoltare la 8 săptămâni, a cuprins 11 animale (3 din lotul

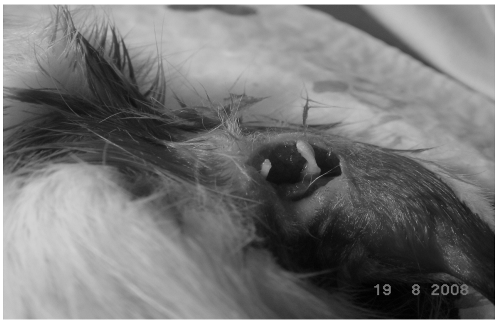


Fig. 1. Capete nervoase nesuturate (lotul 1)

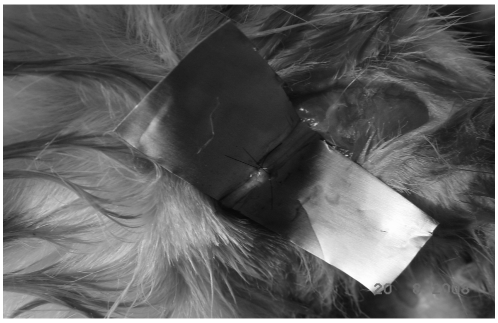


Fig. 2. Neurorafie directă (lotul 2)

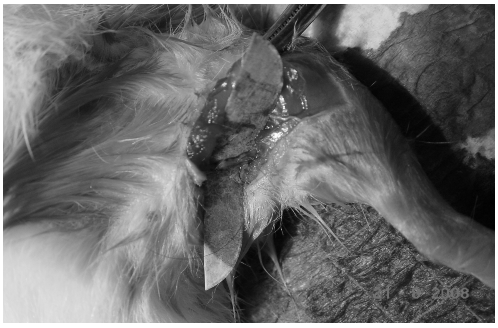


Fig. 3. Grefă de nerv (lotul 3)

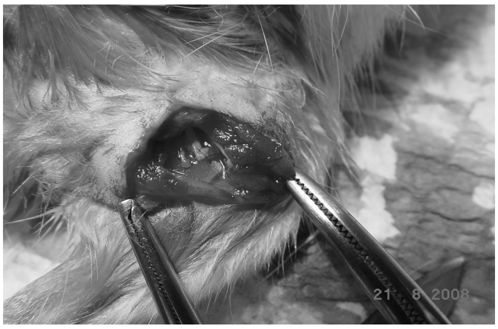


Fig. 4. Neurotizare neuromusculară directă (lotul 4)

1, 4 din lotul 2, 4 din lotul 4), iar cel de-al doilea lot B, cu recoltare la 16 săptămâni a cuprins 12 animale (3 din lotul 1, 4 din lotul 2, 1 din lotul 3, 4 din lotul 4).

În toate cazurile ţesutul nervos recoltat a fost prelucrat pentru examinarea în microscopie optică prin tehnica includerii la parafină. În urma unor operaţii succesive prin această tehnică se obţin preparate rezistente în timp. În etapa de colorare a secţiunilor s-au folosit metode de rutină, coloraţia hematoxilină-eozină (HE) şi coloraţia tricromică (van Gieson). Pentru identificarea formării noilor sinapse neuromusculare, mai ales în cazul neurotizării neuro-musculare directe s-a utilizat tehnica colinesterazei care are la bază hidroliza substratului de acetiltiocolină de către enzime şi a produce tiocolina. Acesta se va combina cu ionii de cupru pentru a forma cupru-tiocolina care nu este vizibil în lumina microscopului. De aceea, acest precipitat a fost tratat cu sulfat de amoniu pentru a se forma cupru-sulfatul care este un precipitat de culoare maro. Prezenţa acestui precipitat de culoare maro a pus în evidenţă activitatea enzimatică şi implicit prezenţa noilor sinapse.

REZULTATE

Rezultatele preliminarii constau în aprecierea histologică a prezenţei regenerării în cazul diferitelor tehnici utilizate pentru reconstrucţia nervului pe cele două loturi şi compararea între ele, totodată evaluându-se progresia regenerării.

Pe animalele din lotul 1, la care recoltarea pieselor de analizat s-a efectuat la 8 săptămâni postoperator au fost constatate iniţial modificări degenerative incipiente cu fragmentarea fibrelor nervoase (fig. 5).

La 16 săptămâni, fenomenele de degenerarea progresează în structura nervului apărând fragmentări axonale mai pronunţate (fig. 6).

Odată cu modificările degenerative ale nervului apar şi modificări de acelaşi tip la nivelul muşchiului pe care acesta îl inervează, observându-se zone cu modificări degenerative la nivelul fibrelor musculare, caracterizate prin omogenizarea fibrelor şi dispariţie nucleilor (fig. 7).

Aceeaşi degenerare musculară a fost identificată şi cu ajutorul tehnicii de colorare van Gieson (fig. 8)

La nivelul nervului la care s-a practicat neurorafie directă (lotul 2) s-a constat conservarea structurii morfologice la nivelul segmentului distal, precum şi conservarea structurii microscopice a fibrelor musculare din zona tributară neurorafiei (fig. 9).

Pe lotul 4 de animale, la 8 săptămâni de la neurotizarea neuromusculară s-a constat histologic prezenţa fragmentelor de fibre nervoase în vecinătatea fibrelor musculare (fig. 10).

Comparativ cu aspectele obţinute la 8

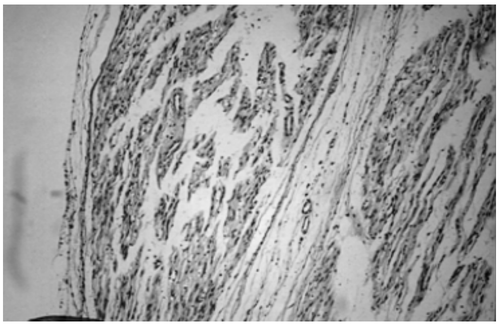


Fig. 5. Nerv periferic secţionat, fragment distal, modificări incipiente, fragmentări ale fibrelor nervoase (coloraţie HE 10x)

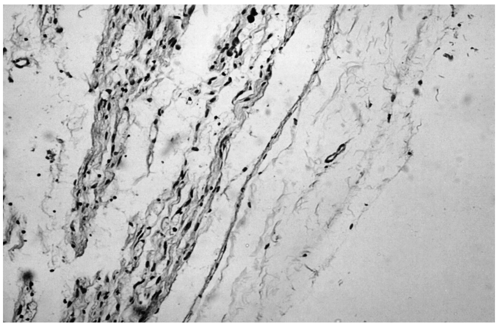


Fig. 6. Nerv periferic secţionat, fragmentări pronunţate axonale (coloraţie HE 10x)

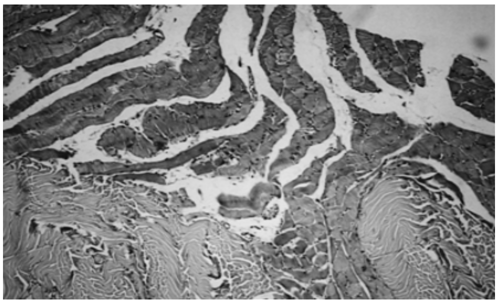


Fig. 7. Muşchi scheletal din zona cu secţiune a nervului. Arii cu modificări degenerative ale fibrelor musculare ; dispariţia nucleilor, omogenizarea fibrelor (coloraţie HE 20x)

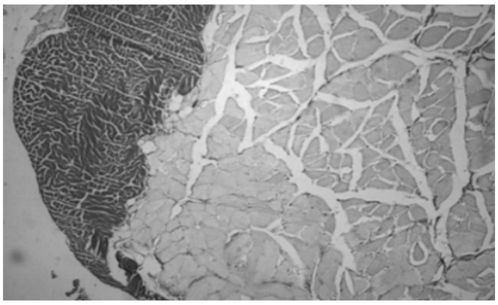


Fig. 8. Muşchi scheletal, zonă cu modificări degenerative (coloraţie van Gieson 20x)

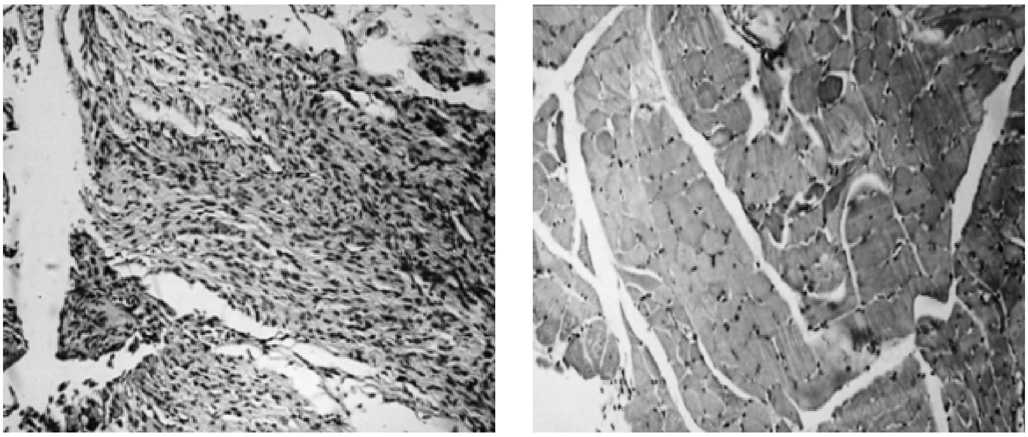


Fig. 9. Nerv şi muşchi cu structură conservată din zona neurorafiei (coloraţie HE 20x)

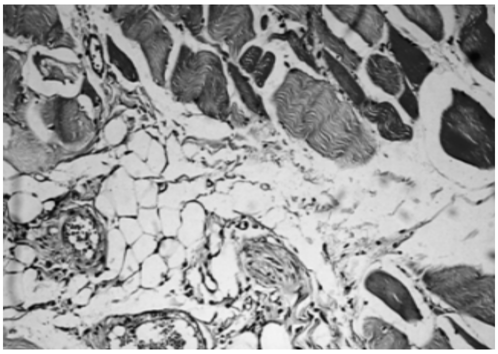


Fig. 10. Zonă de neurotizare. Fibre nervoase în spaţiul dintre fasciculele musculare (coloraţie HE 40x)

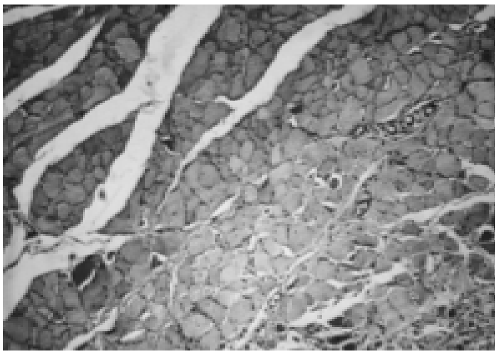


Fig. 11. Zonă de neurorafie. Muşchi striat secţiune transversală, arii restrânse cu regenerare musculară (coloraţie HE 20x)

săptămâni postoperator, pe lotul la care recoltarea s-a efectuat la 16 săptămâni (lotul 4) de la operaţie s-au constat în muşchiul scheletic aferent nervului reconstruit arii restrânse de regenerare (fig. 11).

La nivelul zonei de neurotizare neuro-musculară directă, prezenţa sinapselor nou formate fiind demonstrată prin testul enzimatic al colinesterazei, actualmente în lucru. În cadrul evaluării histologice urmează studierea şi prin alte metode de colorarea a prezenţei regenerării nervoase la nivelul nervilor reconstruiţi prin diferitele tehnici chirurgicale.

DISCUŢII

Traumatismele de la nivelul nervilor periferici duc la impotenţe funcţionale grave, scoţând pacientul din viaţa socială şi profesională. De aceea tratarea acestor leziuni este prioritară. Orice alterare a continuităţii nervului (secţiuni, compresiuni, striviri), determină un proces de degenerare, urmat fiind de tentativa de reparare morfologică şi funcţională, proces posibil numai atunci când cele două capete secţionate sunt în apropiere una faţă de cealaltă. Au fost descrise numeroase tehnici chirurgicale de reconstrucţie a nervului periferic, toate având ca scop punerea în contact a capetelor nervoase, fie direct, fie prin intermediul unor ţesuturi (grefe de nerv) sau materiale sintetice (tuburi de silicon) care să ghideze creşterea axonală (6,9,11,15,16). Mai recent s-a dovedit şi faptul că implantarea directă în muşchi a fibrelor nervoase dă posibilitatea formării de noi plăci motorii gigante în zona aneurală a muşchiului, făcând astfel posibilă reinervarea musculară. Acestă tehnică se numeşte neurotizare neuro-musculară directă şi a fost introdusă în clinică de Brunelli (13,14,17,18).

Studiile asupra regenerării nervoase susţin ideea că axonul în procesul de regenerare este atras chemotropic de ţinta reprezentată de nervului distal. În timp au fost realizate numeroase studii, toate având ca şi rezultat confirmarea teoriei neurotropismului şi sugerau că ţesutul nervos periferic este capabil de discriminarea unei ţinte specifice (9,19,20).

Rezultatele studiului descris anterior confirmă prezenţa modificărilor care au loc la nivelul capetelor unui nerv care şi-a pierdut continuitatea, precum şi a celor apărute într-un muşchi denervat (lotul 1). În ceea ce priveşte segmentul distal al nervului, aici va avea loc degenerarea walleriană (distală sau anterogradă). Acest fenomen se instalează datorită întreruperii fluxului axonal şi se produce în mai multe etape. În primele 48 de ore au loc alterări mitocondriale şi ale citoscheletului, după care urmează dezintegrarea axolemei determinând degenerarea segmentului distal al axonului (care va avea un aspect moniliform). După câteva zile, până la o săptămână, se va observa fragmentarea tecii de mielină, după care vor apare mase lipidice pe traiectul întregului segment distal, terminaţia axonală respectivă fiind implicit compromisă. La nivelul segmentului proximal are loc degenerescenţa retrogradă care este cu atât mai importantă cu cât leziunea axonului este mai apropiată de pericarion. Aceasta se extinde pe o distanţă mică de la nivelul leziunii şi are loc prin alterarea citoscheletului şi a organitelor prezente în axon. Degenerarea proximală este limitată până la ramul axonal colateral care se află cel mai aproape sau pe câteva segmente internodale. Muşchiul, după denervare, îşi pierde contractilitatea voluntară şi devine flasc. După 15–20 de zile apar fibrilaţii şi fasciculaţii, care persistă până la atrofie severă.

În cazul restabilirii continuităţii nervului prin sutură directă (lotul 2) aspectele histologice au demonstrat capacitatea de regenerare a nervului periferic, confirmând apariţia elementelor regenerării la nivelul nervului, precum şi semnelor de reinervare de la nivelul muşchiului. Procesul de regenerare a segmentului proximal începe pe baza unei importante activităţi de sinteză proteică la nivelul corpului neuronal. În segmentul proximal se dezvoltă ramuri axonale noi care cresc cu 3-4 mm/zi în teaca formată de ţesutul conjunctiv adiacent axonului, la care se adaugă celulele Schwann proliferate. Ramura care ajunge prima la locul fostei sinapse va avea rolul de terminaţie axonală realizând o comunicare sinaptică efectivă. Celelalte ramuri se opresc din creştere.

S-a confirmat deasemenea apariţia ariilor de regenerare în fibra musculară reinervată, atunci când s-a ales tehnica de implantare a fibrelor nervoase în muşchiul corespunzător - neurotizare neuro-musculară directă (lotul 4). Sunt în lucru studii efectuate cu ajutorul unor metode enzimatice (testul acetiltiocolinei), care ar trebui să pună în evidenţă prezenţa unor enzime care se găsesc la nivelul sinapsei neuro-musculare, confirmându-se astfel formarea noilor plăci neuro-musculare şi implicit reinervarea musculară prin acestă tehnică a neurotizării musculare directe. Brunelli et al. (13,17,18,19) a demonstrat că neurotizarea neuro musculară directă este mai eficientă atunci când implantarea fibrelor nervoase la nivelul muşchiului se face mai superficial, obţinându-se astfel o capacitate contractilă mai înaltă. Se crede că aceasta se datorează unei activităţi mai mari a enzimelor glicolitice din fibrele musculare periferice, fiind scăzută insuficienţa aparatului de ghidare şi formarea micronevroamelor intramusculare la joncţiunea neuromusculară.

În toate cazurile, un rol important îl au factorii de creştere nervoasă, ce favorizează atât repararea nervoasă cât şi dezvoltarea nervului. Factorii de creştere nervoasă sunt sintetizaţi în ţesuturile inervate de nervi simpatici şi senzitivi şi sunt transportaţi de la axonii terminali la corpurile celulare unde îşi exercită funcţia în supravieţuire şi rolul trofic (19,20,21).

Reconstrucţia nervilor periferici, după orice tip de traumatism (secţiune completă, parţială, etc) trebuie efectuată cât mai curând posibil (în urgenţă) pentru a crea condiţii optime debutului creşterii axonale. Toate acestea vor duce la evitarea unor distrucţii musculare importante deci la o recuperare funcţională mult mai bună şi mai rapidă (15,16,21,22). Este dovedit faptul că viteza şi calitatea regenerării nervoase depinde de factori care ţin de pacient (vârsta, tarele asociate, fumatul, alcoolul), factori legaţi de traumatism (modul de producere, nivelul traumatismului, leziuni asociate, nervul afectat, etc) şi alţi factori. Alţi factori care pot influenţa viteza şi calitatea regenerării sunt momentul reparării nervoase (repararea în urgenţă are rezultatele cele mai bune), tehnica utilizată (sutura epiperineurală, interfasciculară, grefa de nerv, neurotizare neuro-musculară sau neuro-neuronală), experienţa chirurgului (pentru o bună coaptare a fasciculelor), tratamentul adjuvant kinetofizioterapic (folosirea ortezelor dinamice, masaj, electrostimulare)

CONCLUZII

Aceste studii arată capacitatea de regenerare nervoasă, aplicabilitatea clinică a acesor experimente fiind implicită (tehnici chirurgicale - neurorafia directă, neurotizarea neuro-musculară directă, utilizate pentru reconstrucţia nervilor periferici).

Traumatismele în care sunt afectaţi nervii periferici sunt variate şi destul de frecvente. Toate aceste rezultate histologice care confirmă creşterea şi regenerarea nervoasă sunt traduse clinic prin recuperarea funcţională a segmentului de membru inervat de nervul anterior traumatizat. De aceea, chirurgia nervilor periferici trebuie tratată cu seriozitate. Pentru a obţine rezultate funcţionale maxime reconstrucţia nervilor periferici, în cazul leziunilor traumatice, trebuie făcută în urgenţă (în cazul în care condiţiile locale şi cele generale o permit), evitând tensiunea pe linia de sutură şi preferând sutura directă în defavoarea grefei de nerv atunci când este posibil (eventual folosind diferite artificii tehnice). Diferitele tehnici de reconstrucţie nervoasă restabilesc continuitatea anatomică a nervului permiţând regenerarea fibrelor (neurorafia directă), sau pot interpune grefe de nerv care reprezintă un tub ghid pentru axonii în creştere. Pot fi utilizate pentru ghidarea regenerării axonale şi alte materiale biologice de tipul unui segment de venă sau muşchi în venă sau materiale sintetice biocompatibile de tipul tuburilor de silicon. Rezultate bune se obţin şi atunci când este folosită neurotizarea neuro-musculară, fiind dovedită formarea noilor plăci neuro-motorii, confirmate prin evidenţerea sinapselor nou formate (tehnica colinesterazei), uneori asociată cu neurotizarea neuro-neuronală (tehnici utilizate frecvent în cazul traumatismelor plexului brahial).

BIBLIOGRAFIE

1. Poirien J, Ribadeau Dumas JL, Catala M. *Histologie moleculaire*. Paris : Masson, 1997.
2. Strasberg JE, Strasberg S, Mackinnon SE, Watanabe O, Hunter DA, Tarasidis G. Strain differences in peripheral-nerve regeneration in rats. *J Reconstr Microsurg* 1999 ; 15 : 287-293.
3. Flores AJ, Lavernia CJ, Owens PW. Anatomy and physiology of peripheral nerve injury and repair. *Am J Orthop* 2000 ; 29 : 167-173.
4. Frykman GK, McMillan PJ, Yegge S. A review of experimental methods measuring peripheral nerve regeneration in animals. *Orthop Clin N Am* 1988 ; 19 : 209-219.
5. Lundborg, G., Danielsen, N. Injury, degeneration and regeneration. In : Gelberman RH editor. *Operative Nerve Repair and Reconstruction*. Philadelphia : J.B. Lippincott Company, 1991, 109-132.
6. Vleggeert-Lankamp CL. The role of evaluation methods in the assessment of peripheral nerve regeneration through synthetic conduits : a systematic review. Laboratory investigation. *J Neurosurg* 2007 ; 107 : 1168-1189.
7. Meek MF, Varejão AS, Geuna S. Use of skeletal muscle tissue in peripheral nerve repair : review of the literature. *Tissue Eng* 2004 ; 10 : 1027-1036.
8. Delaere O, Guerit JM, Van Wijck R. Sciatic nerve regeneration in the rat after frozen muscle grafting. A comparative study using somatosensory evoked potentials. *J Hand Surg* 1996 ; 21 : 53-56.
9. Chiang HY, Chien HF, Shen HH et al. Reinnervation of muscular targets by nerve regeneration through guidance conduits. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005 ; 64 : 576-587.
10. Keilhoff G, Prätsch F, Wolf G, Fansa H. Bridging extra large defects of peripheral nerves : possibilities and limitations of alternative biological grafts from acellular muscle and Schwann cells. *Tissue Eng* 2005 ; 11 : 1004-1014.
11. Suematsu N, Atsuta Y, Hirayama T. Vein graft for repair of peripheral nerve gap. *J Reconstr Microsurg* 1988 ; 4 : 313-318.
12. Becker M, Lassner F, Fansa H, Mawrin C, Pallua N. Refinements in nerve to muscle neurotization. *Muscle Nerve* 2002 ; 26 : 362-366.
13. Brunelli G. Direct neurotization of severely damaged muscles. *J Hand Surg* 1982 ; 7 : 572-579.
14. Brunelli G, Monini L. Direct muscular neurotization. *J Hand Surg* 1985 ; 10 : 993-937.
15. Matsuyama T, Mackay M, Midha R. Peripheral nerve repair and grafting techniques : a review. *Neurol Med Chir* 2000 ; 40 : 187-199.
16. Chen Z. Progress of peripheral nerve repair. *Chin J Traumatol* 2002 ; 5 : 323-325.
17. Brunelli G, Monini L, Brunelli F. Direct muscular neurotization. *Ann Chir Main Memb Super* 1990 ; 9 : 290-295.
18. Brunelli GA. Direct neurotization of muscles by presynaptic motoneurons. *J Reconstr Microsurg* 2001 ; 17 : 631-636.
19. Brunelli G. Chemotactic arrangement of axons inside and distal to a venous graft. *J Reconstr Microsurg* 1987 ; 4 : 75.
20. Lykissas MG, Sakellariou E, Vekris MD et al. Axonal regeneration stimulated by erythropoietin : an experimental study in rats. *J Neurosci Methods* 2007 ; 164 : 107-115.
21. Dagum AB. Peripheral nerve regeneration, repair, and grafting. *J Hand Ther* 1998 ; 11 : 111-117.
22. Dvali L, Mackinnon S. Nerve repair, grafting, and nerve transfers. *Clin Plast Surg* 2003 ; 30 : 203-221.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

ORIENTĂRI TERAPEUTICE ÎN TRAUMATISMUL RENAL. EVALUĂRI PE UN LOT DE 49 PACIENŢI ASISTAŢI ÎN CLINICA DE URGENŢE CHIRURGICALE

I. Velenciuc[1], S. Luncă[2], N. Romedea[2], Natalia Velenciuc[1], Şt. Mihalache[2]
1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie “Gr.T. Popa” Iaşi
Spitalul Clinic de Urgenţe ”Sf. Ioan”
Universitatea de Medicină şi Farmacie “Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic de Urgenţe ”Sf. Ioan” Iaşi
2. Clinica de Urgenţe Chirurgicale

THERAPEUTICAL ORIENTATIONS IN KIDNEY TRAUMA. ASSESSMENTS ON 49 PATIENTS ASSISTED SURGICAL EMERGENCIES CLINIC (Abstract). The aim of this study is to contribute to efficiency of therapeutical interventions, using an optimal stadialisation followed by a maximum preservation of renal function. **Material and methods** : A number of 49 cases with polytrauma, included urinary lesions, were studied between January, 2002 and December, 2009. Demographical, clinical, paraclinical data were collected, as well as those regarding therapeutical measures. **Results** : From a number of 1436 cases with polytrauma, 49 (3.41%) suffered from urinary tract prejudices and 36 (73.46%) with major kidney lesions – 11 (30.55%) severe at admission ; 5 (13.89%) patients with multiple lesions and hypovolemic shock. The conservative treatment was applied in 24 (66.64%) cases and other types of surgical interventions for the other patients. **Conclusions** : The urinary apparatus is affected in aproximately 10% of cases of abdominal trauma due to road and falls from heights accidents, especially in patients of 26-50 age groups : 30.5% with severe lesions, 13.89% with hypovolemic shock at admission, and 1 death. The treatment was conservative in 66.64% of cases and various types of surgical interventions for the others patients. **Key words** : RENAL TRAUMA, ROAD INJURIES, URINARY TRACT, KIDNEY, EMERGENCY

În aproximativ 10% din traumatismele abdominale, există un prejudiciu al aparatului urinar. Leziunile rinichiului sunt întâlnite în 1-5% din totalul traumatismelor şi se produc în 85% din cazuri, prin accidente rutiere, când acţiunea vulnerantă are loc la nivelul hipocondrului, bazei toracelui sau flancului abdominal, iar în aproximativ 15%, sunt rezultatul tracţiunii şi avulsiei pediculului vascular renal, în urma proiectării corpului pe un plan dur, cum se întâmplă în căderile de la înălţime.

Cu toate că, în ultimul timp, s-au acumulat progrese în ceea ce priveşte stadializarea imagistică a traumatismelor, nu există încă un consens referitor la indicaţiile şi tehnicile de explorare a aparatului urinar (1,2,3,4).

Studiul de faţă îşi propune să contribuie la ameliorarea eficienţei intervenţiilor terapeutice, printr-o stadializare cât mai exactă, urmată de conservarea maximă a funcţiei renale, cu reducerea nivelului complicaţiilor. În acelaşi timp, urmărim să evaluăm calitatea orientării noastre privind gestionarea traumatismelor, cu interesarea aparatului urinar.

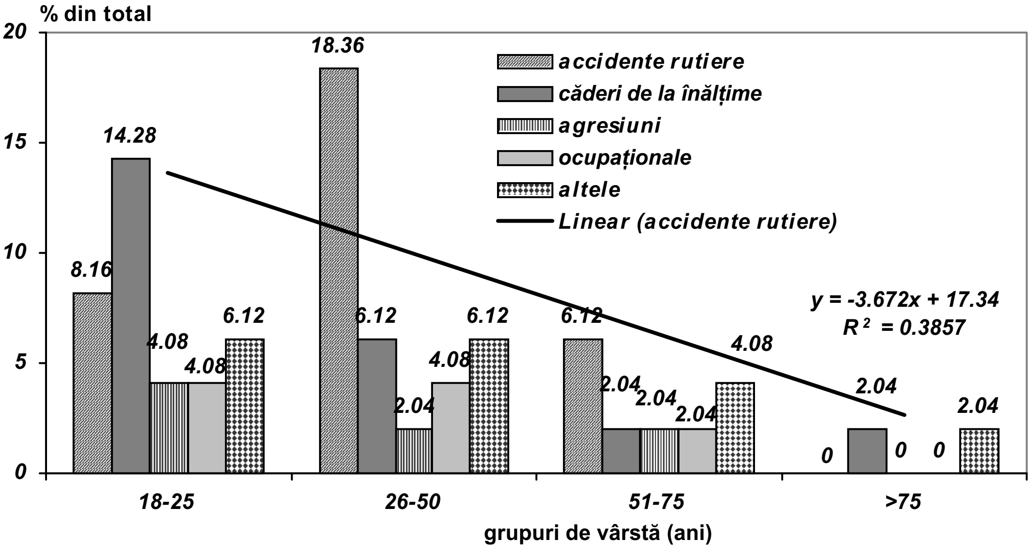


Fig. 1. Distribuţia traumatismelor aparatului urinar pe grupuri de vârstă şi factori de agresiune

MATERIAL ŞI METODE

În perioada 1 ianuarie 2002 – 31 decembrie 2009, au fost incluse în studiu, în Clinica de Urgenţe Chirurgicale a Spitalului de Urgenţă „Sf. Ioan" din Iaşi, 49 cazuri cu politraumatisme, care prezentau şi leziuni ale aparatului urinar. Evaluările clinice şi paraclinice s-au bazat pe datele demografice, clinice, de laborator şi pe cele obţinute prin explorări radiologice şi echografice, completate cu particularităţile intervenţiilor terapeutice.

REZULTATE

Din 1436 cazuri de politraumatisme evaluate în perioada luată în studiu, 49 (3,41%) au avut şi un prejudiciu al aparatului urinar. Dintre acestea, leziunile de la nivelul rinichiului au fost majoritare (36 cazuri–73,46%), urmate, la mare distanţă, de cele care interesează vezica urinară, uretra, ureterele sau diverse asocieri.

Analiza pe grupuri de vârstă şi factori etiologici a indicat o prezenţă sporită a leziunilor la subiecţii din grupul de vârstă 26-50 ani, având intense activităţi fizice, iar factorii cauzali, frecvent implicaţi, au fost accidentele rutiere şi căderile de la înălţime (fig. 1).

Din cei 36 (73,46%) pacienţi cu leziuni renale, cele grave s-au înregistrat la 11 (30,55%), iar cele minore la 25 (69,45%) (tab. I).

Între simptomele comune, s-au înregistrat la 32 (88,89%) pacienţi durerea la nivelul flancului şi la 29 (80,55%) hematuria macroscopică sau microscopică. Durata hematuriei a fost de 1-2 zile până la câteva săptămâni, iar intensitatea acesteia nu a avut relaţie semnificativă cu severitatea afectării renale. Destinderea regiunii lombare prezentă la 9 (25,00%) cazuri a sugerat existenţa unui hematom pararenal sau a unui urohematom, în timp ce la 2 (5,55%) s-a observat creşterea rapidă a dimensiunilor hematomului lombar, indicând o hemoragie intensă şi continuă.

În momentul prezentării la spital, 5 (13,89%) pacienţi cu leziuni multiple erau deja în stare de şoc hipovolemic. Contuziile toraco-abdominale şi toraco-lombare au fost cele mai frecvente leziuni comune asociate (tab. II).

TABELUL I

Distribuţia pe grade de severitate a leziunilor renale, înregistrate la 36 pacienţi asistaţi în Clinica de Urgenţe Chirurgicale

Gradul	Leziuni renale	Nr.	%	Total
I	Contuzie sau hematom subcapsular fără tendinţă spre progresie	8	22,22	**Leziuni minore** 25 (69,45%)
II	Hematom perirenal fără tendinţă spre expansiune şi / sau ruptură corticală 1 cm, fără extravazare	17	47,22	
III	Ruptură corticală > 1 cm, fără extravazarea urinei	0	0,00	
IV	Ruptură printr-o joncţiune cortico-medulară, spre sistemul calice-bazinet sau leziunea / ruptura arterei / venei renale segmentare, cu formarea hematomului adiacent cu / fără tromboză asociată	9	25,00	**Leziuni majore** 11 (30,55%)
V	Zdrobire renală de impact traumatic sau ruptura hilului renal	2	5,55	
Total		**36**	**100,00**	**-**

TABELUL II

Frecvenţa leziunilor asociate traumatismelor renale, înregistrate în lotul de studiu

Categoria leziunilor traumatismelor renale	Nr. cazuri
Fracturi costale / claviculă	1
Hemo - / pneumotorax	3
Contuzie pulmonară	1
Contuzie toraco-abdominală	13
Hematom retroperitoneal masiv	3
Contuzie splenică	6
Contuzie hepatică	4
Lacerații enterale	1
Perforaţie colică	2
Traumatism cranio-cerebral	5
Leziuni de coloană cevicală	3
Contuzie toraco-abdominală	8
Fracturi bazin / membru pelvin / pachet femural	6
Hematom utero-placentar	1
Leziuni ureterale	2
Leziuni de vezică urinară	3
Leziuni uretrale	2

Pentru stabilirea diagnosticului pozitiv şi diferenţial al traumatismelor renale, au avut rol esenţial aprecierea istoricului medical şi a contextului în care s-a produs accidentul, informaţii coroborate cu rezultatele ecografiei, radiografiei de ansamblu, urografiei, ale tomografiei computerizate sau rezonanţei magnetice nucleare.

Conduita terapeutică a fost orientată în raport cu gravitatea traumatismelor renale. Astfel, din lotul studiat, 24 (66,64%) cazuri, au fost tratate conservator prin imobilizarea la pat, pe o durată de aproximativ două săptămâni, administrarea de antialgice, hemostatice, antiseptice şi / sau antibiotice, cu urmărirea în dinamică a pulsului, tensiunii arteriale, hemoglobinei şi diurezei.

În 2 (5,56%) cazuri cu traumatism renal de gradul III, gestionate iniţial conservator, a fost necesară drenarea hematomului perinefretic, la o săptămână de la internare. Nefrectomia parţială sau de hemostază s-a impus pentru 10 (27,78%) dintre pacienţii care erau politraumatizaţi, cu leziuni renale

TABELUL III

Modalităţi de tratament al leziunilor renale, practicate în cadrul lotului de studiu

Modalităţi de tratament al leziunilor renale	Gradele leziunii	Cazuri	
		Nr.	%*)
Tratament conservator	I, II	24	66,64
Renorafie, evacuarea hematomului	II, III	2	5,56
Nefrectomie parţială	III, IVA	4	11,11
Nefrectomie de hemostază	IVB, V	6	16,67

*) pentru valori mai mici de 10, proporţiile sunt orientative

majore (tab. III).

În cazul intervenţiilor chirurgicale, evoluţia postoperatorie a fost favorabilă, deşi s-au înregistrat şi unele complicaţii, între care septice – 3 (8,33%) ; hemoragii secundare – 1 (2,78%) şi evisceraţie „blocată" – 1 (2,78%). În cazul a 2 pacienţi (5,56%) care, iniţial, au beneficiat de tratament conservator, a fost necesară intervenţia pentru hemostază şi drenaj : într-un caz (2,78%) de uroperitoneu şi un alt caz (2,78%) cu necroză renală tardivă.

Decesul a survenit la un bolnav (2,4%), la scurt timp după intervenţia chirurgicală, ca urmare a unui politraumatism sever, după un accident de muncă, prezentând ruptură de pachet vascular femural stâng, de venă femurală dreaptă, fractură de bazin şi de pilon tibial, ruptură de rect, sindrom de strivire şi de reperfuzie, accidentat comatos, cu şoc hemoragic, refractar.

DISCUŢII

Traumatismele aparatului urinar sunt leziuni întâlnite, mai ales, ca rezultat al accidentelor rutiere, care, adesea, au caracter de politraumatizare.

Din punct de vedere al diagnosticului, se impune un examen clinic complet, care poate sugera leziunea traumatică a aparatului urinar, urmată a fi obiectivată de examenul paraclinic. Terapeutica dispune de o largă paletă de posibilităţi, situate între expectativă (cu asigurarea unui flux urinar corect) şi intervenţiile active, cu caracter de necesitate şi urgenţă sau intervenţii programate, cu orientare spre tratamentul conservator (5, 6).

Există numeroase controverse în ceea ce priveşte algoritmul de diagnostic şi atitudinea terapeutică optimă, în cazul acestei patologii. În ciuda progreselor înregistrate de metodele de diagnostic, nu s-a putut descrie un protocol unanim acceptat, de evaluare şi tratament al pacienţilor cu leziuni traumatice renale. În literatura de specialitate, există puncte de vedere diferite, referitoare la avantajele şi dezavantajele variatelor opţiuni terapeutice.

În leziunile de gradul I şi II, este unanim acceptat tratamentul conservator (7, 8, 9). Tratamentul chirurgical a fost indicat în leziunile urinare grave (grad III - V), când, însă, s-a adoptat o atitudine de evitare a pierderilor ireversibile, cu o grijă deosebită pentru conservarea rinichiului, astfel că, din totalul traumatizaţilor urinar, au fost nefrectomizaţi numai 10 (27,78%) pacienţi. Intervenţia chirurgicală s-a impus în cazul extinderii hematomului perirenal sau a celui retroperitoneal, a apariţiei instabilităţii hemodinamice, precum şi în cazurile în care s-au constatat leziuni intraabdominale asociate.

Laparotomia exploratorie s-a realizat prin abord median, cu intenţia de a realiza, în primă instanţă, controlul vascular. Procedura de reconstrucţie renală a inclus controlul asupra pediculului renal, expunerea renală completă, debridarea ţesutului necrotic, hemostaza prin ligaturarea surselor de sângerare şi apropierea defectului din parenchimul renal cu fire resorbabile, drenaj periferic.

Pacienţii politraumatizaţi au fost dominaţi de existenţa mai multor focare lezionale, ale căror efecte se însumau, se potenţau şi determinau dezordini funcţionale importante. Bilanţul şi ierarhizarea leziunilor, din punctul de vedre al riscului vital şi al gravităţii, au constituit elementele esenţiale de care s-a ţinut cont în abordarea individualizată a fiecărui pacient.

CONCLUZII

Traumatismele urinare sunt leziuni întâlnite, mai ales, ca rezultat al accidentelor rutiere, care, adesea, au caracter de politraumatizare. Din punct de vedere al diagnosticului, s-a impus un examen clinic complet, care a sugerat leziunea traumatică a aparatului urinar, cu obiectivarea realizată prin examene paraclinice. S-a ţinut seama că terapeutica dispune de o largă paletă de posibilităţi, situate între expectativă (cu asigurarea unui flux urinar corect) şi intervenţiile active, cu caracter de necesitate şi urgenţă sau intervenţii programate, cu orientare spre tratamentul conservator. Tratamentul leziunilor traumatice ale arborelui urinar au necesitat o implicare tactică şi tehnică a chirurgului chemat să rezolve o urgenţă, luând în consideraţie că modalitatea de intervenţie, în aceste politraumatisme, este dependentă şi de leziunile concomitente.

BIBLIOGRAFIE

1. Lynch D, Martinez-Pinmeiro L, Plas E et al. *Guidelines on Urological Trauma*. European Association of Urology, 2008.
2. Meng MV, Brandes SB, McAninch JW. Renal trauma : indications and techniques for surgical exploration. *World J Urol* 1999 ; 17 : 71-7.
3. Şuteu I, Popescu A, Ciurel M, Sinescu I. Analiza factorilor care influenţează riscul vital în traumatismele abdominale. *Congresul Naţional de Chirurgie,* Sofia, Bulgaria, oct. 1977.
4. Santucci RA, McAninch JW. Diagnosis and management of renal trauma : past, present and future. *J Am Coll Surg* 2000 ; 191 : 443-451.
5. Santucci RA, McAninch JW, Safir M, et al. Validation of the American Association for the Surgery of Trauma organ injury severity scale for the kidney. *J Trauma* 2001 ; 50 : 195-200.
6. Kulmala R, Seppanen J, Heikkinen A, Auvinen O. Aetiology, diagnosis and tratment of patients with renal trauma. A survey on patients in the Tampere area during two decades. *Am Surg Gynaecol Suppl* 1993 ; 206 : 84-89.
7. Colli J, Kandyari S. Renal trauma : a case report of a laceration and avulsion of the kidney. *W V Med J* 1997 ; 93 : 380-382.
8. Bavestock R, Simons R, McLoughlin M. Sever blunt renal trauma : a 7 year retrospective review from a provincial trauma centre. *Can J Urol* 2001 ; 8 : 1372-1376.
9. Corriere JN, Sandler CM. Bladder rupture from external trauma : diagnosis and management. *World J Urol* 1999 ; 17 : 84-89.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

ROLUL FACTORILOR DE PROGNOSTIC AI CANCERULUI MAMAR ÎN EVALUAREA SUPRAVIEŢUIRII

T. Popârlan, Simona Muscă
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a IV-a Obstetrică Ginecologie

ROLE OF BREAST CANCER PROGNOSTIC FACTORS IN SURVIVAL EVALUATION (Abstract): The aim of our study is to evaluate the prognostic value of tumor size, regional lymph nodes and steroid-hormones receptors status, histological grade, and the presence of metastasis in other organs. **Material and methods**: Our retro-prospective study analyzes a group of 266 patients diagnosed and treated for breast cancer in the IVth Obstetrics and Gynecology Clinic. **Results**: 150 of the patients (56,7%) presented stage I disease, and only 39 (14,7%) stage IV. 151 (57%) of the patients had no regional lymph nodes metastasis and 252 (94,9%) were free of metastatic disease when they first presented for diagnosis. Almost 43% of all tumors were poorly differentiated. In the majority of cases, the tumors were positive for steroid receptors. The survival rate after 5 years was higher in the absence of lymph nodes metastasis (76%) and the presence of a low Nottingham prognostic index (78%). **Conclusion**: The identification and evaluation of prognostic factors is an essential step for treatment planning and limiting metastatic disease. **Key words**: BREAST CANCER, PROGNOSTIC FACTORS, SURVIVAL RATE

Cancerul mamar este o afecţiune eterogenă cu un comportament clinic variat, natura biologică şi prognosticul clinic al afecţiunii fiind strâns corelate. Managementul pacientelor cu cancer mamar presupune o etapizare terapeutică care asociază factori de lungă şi scurtă durată (factori prognostici, selecţia adecvată a unor sisteme terapeutice relevante, factori predictive) (1). Scopul acestei lucrări este de a identifica, descrie, cuantifica şi compara aportul factorilor prognostici în planificarea tratamentului cancerului mamar ca urmare a studiului şi observaţiilor individuale efectuate pe parcursul a 9 ani (între 2000-2008). Disocierea dintre creşterea incidenţei şi mortalitatea prin cancer mamar este semnificativă şi se datorează ameliorării abordului terapeutic prin luarea în considerare a diagnosticului precoce al tumorilor operabile, educaţia sanitară a pacientelor, vigilenţa medicilor specialişti în identificarea formaţiunilor cu potenţial neoplazic, perfecţionarea tehnicilor de diagnostic imagistic (ecografie, mamografie) (2).

Informaţia clinică cheie care serveşte drept criteriu electiv al indicaţiei terapeutice (abord chirurgical, radioterapie, tratamente medicamentoase) este cea determinată de clasificarea TNM şi permite evaluarea într-o formă reproductibilă a extensiei loco-regionale, adică a dimensiunilor tumorale şi a gradului de invazie ganglionară axilară şi/sau mamară internă, clasificare ce conţine actualmente şi informaţia histopatologică aferentă (pTNM) (1).

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a efectuat un studiu retroprospectiv pe un grup de 266 de paciente cu vârsta cuprinsă între 50 şi 70 ani, diagnosticate şi tratate pentru cancer mamar invaziv în Clinica a IV-a Obstetrică şi Ginecologie Iaşi, în perioada 2000-2008. Au fost urmăriţi în dinamică următorii factori prognostici: stadiul tumoral (T), status-ul metastazelor (M), invazia ganglionară (N), *grading*-ul citologic (G) şi status-ul receptorilor hormonali (ER, PR). Datele au fost analizate şi exprimate procentual, iar asocierile dintre diferiţi factori prognostici, cu ajutorul testelor de corelaţie neparametrice. Prelucrarea statistică a fost realizată prin intermediul programului Statistica 8.0.

REZULTATE

Dimensiunea tumorii. Din cele 266 de cazuri studiate, 150 de paciente (56,7%) au prezentat tumori în stadiul T1, 64 (24%) în stadiul T2, 74 (2,8%) în stadiul T3, 39 (14,7%) în stadiul T4, iar 4 (1,5%) au prezentat tumori nediferenţiate (Tx).

Invazia ganglionară. În 151 de cazuri (57%), pacientele nu prezentau afectare ganglionară în momentul diagnosticului. 60 dintre paciente (22,6%) au prezentat invazie în 1-3 ganglioni, iar 40 (15,4%) în peste 3 ganglioni. Status-ul invaziei ganglionare nu a putut fi evaluat în 4,7% din cazuri.

Status-ul metastazelor. Majoritatea pacientelor nu au prezentat metastaze în momentul diagnosticului iniţial (94,9%), doar în 14 cazuri (5,26%) identificându-se metastaze cu localizare pleuro-pulmonară.

Stadializarea afecţiunii (tab. I)

Grading-ul histologic. Cele mai multe tumori diagnosticate (115 cazuri) au fost nediferenţiate (43,3%), tumori bine diferenţiate întâlnindu-se în 47 de cazuri (17,5%), iar moderat diferenţiate, în 72 de cazuri (27%). Gradul de diferenţiere histologic nu a putut fi evaluat în 12,2% din cazuri.

Am testat existenţa unei asocieri între dimensiunea tumorii respectiv gradul de diferenţiere histologică şi gradul invaziei ganglionare prin metoda Pearson Chi pătrat şi am obţinut rezultate semnificative statistic pentru un nivel de semnificaţie $p<0.001$.

Status-ul receptorilor hormonali (tab. II)

Indicele de prognostic Nottingham (IPN). În 70 de cazuri (26,6%) IPN a fost scăzut (sub 3,4), moderat (3,41-5,4) în 113 cazuri (42,6%), crescut (peste 5,4) în 41 de cazuri (15,6%) şi nu a putut fi cuantificat în 42 de cazuri (15,7%). Din cazurile identificate, 252 (95%) au urmat tratament chirurgical (36% tratament conservator, 59% mastectomie), 186 (70%) radioterapie, 167 (63%) chimioterapie şi 183 (69%) hormonoterapie.

Rata recurenţelor. Pacientele cuprinse în studiu au fost evaluate la 1, 3 şi 5 ani post-operator, rata recidivelor la 5 ani fiind prezentată în tabelul III.

Recidivele locale sunt mai frecvente după tratament conservator - 27 cazuri (10,2%) comparativ cu tratamentul radical. În cazul tumorilor T1 rata recurenţelor a fost de 7% (10 cazuri), 11% în cazul tumorilor T2 (7 cazuri) şi 14% pentru tumorile T3 (10 cazuri). Dimensiunea tumorii se corelează cu status-ul ganglionar. Studiul de faţă demonstrează că la pacientele cu tumori sub 10 mm incidenţa metastazelor ganglionare este de 15%, faţă de 40% în cazul tumorilor mai mari de 1,5 cm.

Supravieţuirea. Evaluarea pacientelor la 5 ani post-operator a relevat o rată de supravieţuire de 2,4 ori mai mare în cazul pacientelor fără invazie ganglionară comparativ cu pacientele prezentând mai mult de 3 ganglioni invadaţi metastatic (tab. IV).

În mod similar, indicele de prognostic *Nottingham* care ia în considerare factorii morfologici clasici de prognostic este direct corelat cu supravieţuirea la 5 ani. Pacientele cu un IPN mai mic de 3,4 au înregistrat o rată de supravieţuire de 6 ori mai mare comparativ cu pacientele cu un IPN mai mare de 5,4 (tab. V).

DISCUŢII

Principalii factori de prognostic în raport

TABELUL I

Stadializarea afecţiunii în cazul lotului studiat

Stadiu	Nr. de cazuri	Procent
I	110	41,4%
IIa	68	25,6%
IIb	32	12,1%
IIIa	8	3%
IIIb	30	11,5%
IV	14	5,27%
x	4	1,5%

TABELUL II

Status-ul receptorilor hormonali în cazul lotului studiat

ER	**Negativ**	22,2%
	Pozitiv	66%
	Neidentificat	11,8%
PR	**Negativ**	34,6%
	Pozitiv	53,3%
	Neidentificat	12,1%

TABELUL III

Rata recurenţelor în funcţie de tipul de tratament

	Tratament chirurgical	Tratament chirurgical + radioterapie
Recurenţe locale	**26%**	**9%**
Recurenţe regionale	**6,5%**	**4,8%**
Recurenţe la distanţă	**26,3%**	**21,8%**
Asociere/Necunoscute	**1,5%**	**1,2%**

cu modalitatea de stabilire a diagnosticului de cancer mamar se consideră diametrul tumoral, gradul de afectare ganglionară, numărul metastazelor la distanţă în momentul stabilirii diagnosticului şi distribuţia neoplaziilor în funcţie de tipul histologic (1, 3, 4). O semnificaţie statistică deosebită, conjunctă, o are pozitivitatea receptorilor hormonali.

Rezultatele prezente sunt congruente cu cele obţinute de alţi autori (4, 5, 6) care susţin ca factori esenţiali de prognostic invazia ganglionară, diametrul tumoral mediu, *grading*-ul şi tipul histologic (7, 8). În funcţie de factorii de prognostic, literatura de specialitate tinde să grupeze pacientele în grupe cu risc scăzut şi risc crescut şi, folosind această clasificare împreună cu markerii predictivi optează pentru selecţia adecvată a terapiei sistemice adjuvante (9, 10).

Consensul terapeutic stabilit la Saint Galen consideră terapia primară pentru cancerele mamare în stadii primare şi face recomandări terapeutice care se reînnoiesc la fiecare 2 ani (1). Rata de mortalitate este redusă cu aproximativ 0,4% la fiecare nouă publicare a datelor. Determinarea dimensiunii, tipului, gradului de diferenţiere tumoral, a status-ului limfo-ganglionar şi a invaziei limfo-vasculare sunt elemente esenţiale de natură histopatologică ce orientează diagnosticul clinic primar şi opţiunea terapeutică (1, 6,

TABELUL IV

Rata supravieţuirii în funcţie de numărul ganglionilor invadaţi metastatic

Nr. ganglioni invadaţi	**Supravieţuirea la 5 ani**
0	76%
1 - 3	62%
> 4	32%

TABELUL V

Rata supravieţuirii în funcţie de indicele de prognostic *Nottingham*

Indicele de prognostic *Nottingham*	**Rata de supravieţuire**
Sub 3,4 (prognostic bun)	78 %
Între 3,41-5,4 (pronostic moderat)	40 %
Peste 5,4 (prognostic grav)	12 %

11, 12). Folosirea terapiei adjuvante post-operatorii are drept obiectiv tratarea afecţiunii micrometastatice şi prevenirea apariţiei metastazelor tardive.

Abilitatea utilizării factorilor de prognostic creşte rata de succes a terapiei cancerului mamar. Introducerea procedeelor de rezecţie a nodulilor santinelă este esenţială în limitarea diseminărilor dar, semnificaţia sa pe termen lung este încă discutabilă, aşa cum rezultă şi din studiile de specialitate consultate (10, 13, 14, 15).

Observaţiile personale demonstrează că relaţia între gradul extensiei loco-regionale în momentul abordului terapeutic iniţial şi riscul unei evoluţii secundare (recidivă). Această corelaţie este destul de discordantă comparativ cu prognosticul presupus iniţial. De exemplu, evoluţia este mult mai favorabilă în cazul tumorilor T2-T3 asociate cu o invazie ganglionară redusă. Evoluţia metastatică a tumorilor T1-T2 este mai frecventă chiar în cazul aplicării unor tratamente adjuvante standard. Evoluţia metastatică după 5 ani este previzibilă în 20% din cazurile cu formaţiuni tumorale stadializate T1-T2 care au diametre de aproximativ 3 cm şi nu prezintă invazie ganglionară. Acest parcurs evolutiv trebuie luat în vedere în momentul iniţierii terapiei care este individualizată funcţie de pacient şi de caracteristicile tumorii.

Discordanţa între stadializare şi evoluţia tumorală este majoră, ceea ce face criteriile de clasificare TNM insuficiente (1,16,17, 18). Dacă o tumoră recidivează la distanţă după extirparea totală a leziunii iniţiale înseamnă că diseminarea s-a produs precoce, înainte de evidarea ganglionară. Acest lucru se datorează caracteristicilor genetice şi funcţionale specifice tumorii care condiţionează evoluţia sa anormală prin 2 mecanisme : pierderea controlului diviziunii celulare şi alterarea ţesutului peritumoral ceea ce permite diseminarea metastatică (19, 20). Astfel, un factor de prognostic eficient trebuie să corespundă unei activităţi biologice caracteristice în sensul identificării rolului în mecanismul de proliferare sau invazie locală. Pe de altă parte, factorul prognostic trebuie să conţină receptori hormonali capabili a identifica şi măsura adecvat numărul situs-urilor receptoare şi activitatea receptorilor (17, 21, 22).

CONCLUZII

Identificarea, cunoaşterea şi evaluarea factorilor cu importanţă majoră în prognosticul cancerului mamar este o etapă esenţială în limitarea precoce, în stadii preanatomice a invaziei metastatice. O mai bună cunoaştere a acţiunii acestor factori, a aportului lor în mecanismele tumorale va permite definirea unor noi linii terapeutice care să se orienteze asupra controlului şi inhibării proliferării celulare, în special a factorilor angiogenetici şi proteolitici. Aplicarea factorilor de prognostic în evaluarea clinică este din ce în ce mai utilă şi va continua să crească în importanţă odată cu dezvoltarea utilizării markerilor tumorali şi imaginarea unor noi metode terapeutice. Un viitor definitoriu al evoluţiei clinice a cancerelor mamare îl va avea identificarea profilului expresiei genice a tumorilor *in situ*.

BIBLIOGRAFIE

1. Pricop M. *Oncologie ginecologică clinică*. Iaşi, Editura Polirom 2000.
2. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000 ; 321(7261) : 624-628.
3. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000 ; 406 : 747–752.
4. Harris L, Fritsche H, Mennel R et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5287–5312.
5. Kuru B, Camlibel M, Dinc S, Gulcelik MA, Alagol H. Prognostic significance of axillary node status after mastectomy. *Eur J Surg Oncol* 2003 ; 29 : 839-844.
6. Simpson JF, Page DL. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. *Am J Clin Pathol* 1994 ; 102(4 suppl 1) : S3-S8.
7. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer. Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathol* 1991 ; 19 : 403-410.
8. Ciatto S, Bonardi R, Herd-Smith A, Cariaggi P, Confortini M, Bulgaresi P. Prognostic value of breast cancer cytologic grading : a retrospective study of 213 cases. *Diagn Cytopathol* 1993 ; 9(2) : 160-163.
9. Pricop M, Pricop Z. *Glanda mamară*. Iaşi, Editura Ankarom 1995.
10. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB et al. Prospective observa- tional study of sentinel lymphadenectomy without axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol 2000* ; 18 : 2553-2559.
11. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124 : 966-978.
12. Brower ST, Cunningham JD, Tartter PI. *Staging and assessing prognosis in breast cancer.* Philadelphia, Churchill Livingstone, W.B. Saunders Company 1998.
13. Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990–1999. *Eur J Cancer* 2007 ; 43 : 1548–1555.
14. Cody III HS. Changing concepts in breast cancer surgery. *Eur J Cancer* 2004 ; 2(3) : 30-31.
15. Dufly J. The clinical value of tumour markers in breast cancer. *Eur Oncol Dis* 2006 ; 1 : 23-26.
16. Gebauer G, Fehm T, Lang N. Tumor size, axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer : prognostic relevance 5 years after surgery. *Br Canc Res Treatm* 2002 ; 75(2) : 167-173.
17. Pestalozzi B, Castiglione M. Primary breast cancer : ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008 ; 19 (Suppl 2) : ii7–10.
18. Poggi MM, Harney K. *Current Obstetrics & Gynecologic Diagnosis & Treatment ed. 9.* Norwalk, Conneticut, Appleton and Lange, 2002.
19. Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, Gollan C, Bastert G. Metastatic breast cancer : clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2000 ; 59 : 271-278.
20. Clark GM, Sledge GW Jr, Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence : Relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 55-61.
21. Luini A, Gatti G, Zurrida S. The evolution of the conservative approach to breast cancer. *Breast* 2007 ; 16 : 120–129.
22. Spratt JS, Donegan WL. *Surgical management in cancer of the breast*. *Clin Oncol* 1997 ; 307.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

HIDATIDOZĂ ABDOMINALĂ CU LOCALIZARE MULTIPLĂ. PREZENTARE DE CAZ

C. Tarnoveţchi[1], G.S. Aprodu[2]
1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Spitalul de Pediatrie Bacău
2. Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Chirurgie Pediatrică "Sf. Maria" Iaşi

MULTIPLE ABDOMINAL HYDATID DISEASE. CASE REPORT (Abstract): Hydatid disease, a parasitic infection caused by *Echinococcus granulosus* is relatively frequent in our country. Imaging techniques like ultrasound and CT made possible an early and accurate diagnosis prior to serious complications. Hydatid cysts can be ruptured spontaneously or following trauma. The authors report a case of multiple abdominal hydatid disease (hepatic, splenic and peritoneal) in a 11–year-old boy admitted into the Bacau County Hospital with severe abdominal pain and history of abdominal trauma 7 months ago in the right hypochondriac region. The case was managed surgically being performed pericystectomy, splenectomy and omentectomy. Albendazole was administered before and after surgery. The recovery course was uneventful and the evolution favorable. Although ruptured hydatid cyst of liver and multiple abdominal hydatid disease are rare clinic entities, in an endemic region as Romania, they should be taken into account when making the differential diagnosis of abdominal pain. **Key words**: MULTIPLE ABDOMINAL HYDATID DISEASE, ABDOMINAL TRAUMA, PERICYSTECTOMY, SPLENECTOMY, OMENTECTOMY

Echinococoza este o zoonoză urbană datorată prezenţei stadiilor adulte sau larvare ale cestodelor aparţinând genului *Echinococcus*. Infecţia larvară (hidatidoza) se caracterizează printr-o creştere într-un interval lung de timp a metacestodelor chistice (hidatidei) în gazda intermediară. Echinococoza este o infecţie produsă de stadiile larvare ale *Echinococcus granulosus* (în România)*, Echinococcus multilocularis* sau *Echinococcus vogeli* (rar) (1,2).

Corpul uman reprezintă o gazdă intermediară care se infectează prin ingestia larvelor eliminate prin fecale de către animale. Chisturile se pot forma în orice organ, cel mai frecvent afectat fiind ficatul (70% din cazuri), urmat de plămâni (10-15%) şi, mai rar, splină, rinichi, inimă, oase şi sistemul nervos central (1). Boala hidatică peritoneală primară este rară, iar mecanismul de producere, necunoscut (3).

Ruptura chisturilor hidatice se produce rar, în literatură fiind citată o frecvenţă de 3,2% în cazul hidatidozei hepatice, şi are drept consecinţă însămânţarea secundară a structurilor intraperitoneale (4). Chisturile peritoneale se pot rupe spontan ca urmare a presiunii intrachistice crescute (5).

Semnele şi simptomele bolii hidatice chistice variază în funcţie de localizarea, dimensiunile, complicaţiile şi raporturile chisturilor cu organele vecine.

Diagnosticul de certitudine se stabileşte imagistic (ecografie şi CT) şi pe baza testelor imunologice.

PREZENTARE DE CAZ

Raportăm cazul unui băiat de 11 ani care a prezentat hidatidoză abdominală cu localizare multiplă (hepatică, splenică şi peritoneală) ca urmare a diseminării intraabdominale după ruptura post-traumatică a unui chist hidatic hepatic în urmă cu 7 luni.

Pacientul CD de sex masculin, în vârstă de 11 ani s-a prezentat în urgenţă la serviciul de chirurgie pediatrică al Spitalului Municipal Bacău pentru durere abdominală generalizată, severă, asociată cu distensie abdominală, senzaţie de greaţă şi vărsături.

Istoricul pacientului relevă prezenţa în urmă cu 7 luni a unui traumatism abdominal la nivelul hipocondrului drept, prin cădere de la alt nivel.

Examenul clinic curent a evidenţiat tensiune arterială 100/70 mmHg, frecvenţă cardiacă 105 bătăi/minut, temperatură axilară 39^0C, absenţa mărcilor traumatice, abdomen sensibil la palpare şi apărare musculară uşoară în etajul abdominal mijlociu. La examenul hematologic s-a identificat o leucocitoză moderată (16000 celule/m^3), eozinofilie 10% şi hemoglobină 12,4 g/dL. Celelalte examene de laborator au înregistrat valori în limite normale, cu excepţia prezenţei anticorpilor anti-*Echinococcus granulosus*.

Examenul ecografic abdominal identifică prezenţa a multiple formaţiuni chistice hepatice cu diametre variabile, între 4 şi 13 cm, localizate în lobul hepatic drept, lobul pătrat şi caudat. Formaţiunile chistice uni- şi multiveziculare relevate ecografic se aflau în stadii diferite de dezvoltare (Fig. 1).

La nivelul lobului drept hepatic se identifică ecografic prezenţa unei formaţiuni chistice, localizate în segmentele VI şi VII, cu dimensiuni de 114/87 mm şi aspect sugestiv de chist hidatic multivezicular gigant posibil suprainfectat. La nivelul parenchimul splenic se evidenţiază prezenţa unei formaţiuni chistice unice de 70/37 mm dezvoltate perihilar, cu extensie spre polul superior, adiacent rinichiului stâng. La nivelul cavităţii peritoneale, au fost semnalate 2 formaţiuni chistice situate perirenal drept (de 35 respectiv 46 mm), 2 formaţiuni chistice localizate în fosa iliacă stângă (de 40 respectiv 64 mm), o formaţiune chistică localizată în fosa iliacă dreaptă (de 71 mm) şi o formaţiune chistică localizată laterocav, în regiunea mezogastrică (de 47 mm). Diagnosticul ecografic pledează pentru hidatidoză abdominală cu localizare multiplă hepatică, splenică, peritoneală.

Examenul CT efectuat în urgenţă confirmă diagnosticul ecografic, reliefând aspectul neomogen al chistului hepatic gigant (densităţi cuprinse între 8 şi 33 HU) (fig. 1). Secţiunile CT identifică prezenţa concomitentă a unei pleiade de chisturi de dimensiuni reduse cu localizare peritoneală, nereliefate la examinarea ultra-sonografică.

Ca urmare a examinării CT formaţiunea chistică laterocavă a fost localizată cu certitudine la nivelul mezocolonului transvers (fig. 2). Examinarea CT post-contrast a evidenţiat excreţie renală normală şi absenţa compresiei ureterale.

Radiografia toracică efectuată nu a identificat prezenţa de formaţiuni chistice pleuropulmonare.

Ca urmare a bilanţului clinic, paraclinic şi imagistic se decide instituirea unui tratament medicamentos cu Albendazol timp de 10 zile urmat de cura chirurgicală a formaţiunilor chistice diagnosticate.

Intervenţia chirurgicală a presupus laparotomia mediană urmată de explorarea minuţioasă a cavităţii peritoneale. În afară de chisturile descrise imagistic au fost observate multiple chisturi mici pe suprafaţa peritoneală, situaţie ce a obligat la rezecţia în bloc a omentului mare (fig. 4). Chisturile reziduale au fost rezecate sau inactivate chimic cu ser hiperton.

Chisturile hepatice au fost îndepărtate prin perichistectomie (fig. 5 a), iar localiza-

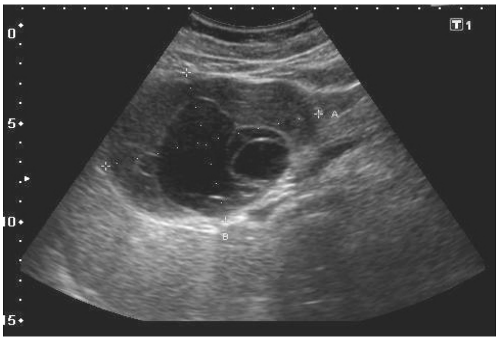


Fig. 1. Aspect ecografic al unui formaţiuni chistice cu localizare în lobul hepatic drept

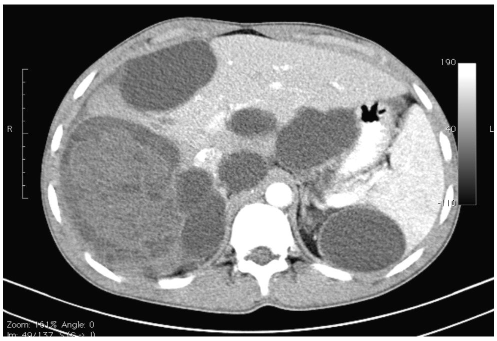


Fig. 2. Aspectul CT al formaţiunilor chistice hepatice şi splenice

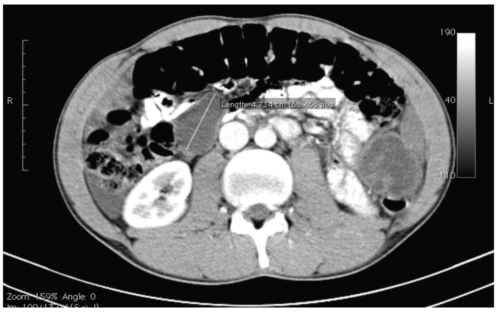


Fig. 3. Aspectul CT al formaţiunii chistice laterocave

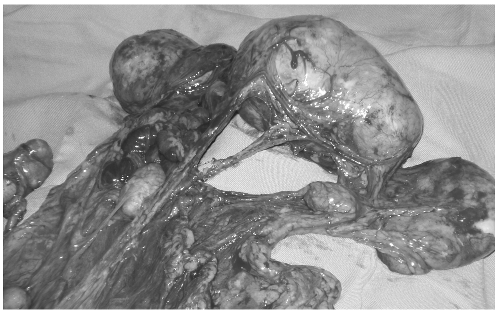


Fig. 4. Chisturi hidatice omentale (piesă operatorie)

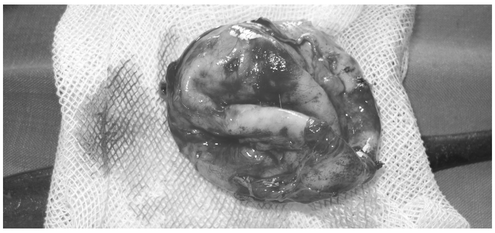


Fig. 5 a. Chist hidatic hepatic (piesă operatorie)

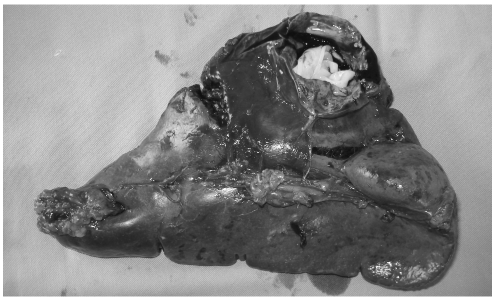


Fig. 5 b. Chist hidatic splenic (piesă operatorie)

rea chistului splenic a impus splenectomia, fiind imposibilă chistectomia totală cu prezervarea parenchimului splenic (fig. 5 b).

Chistul dezvoltat în mezocolonul transvers a fost inactivat chimic şi tratat conservator pentru a nu leza vasele sangvine adiacente.

Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă, pacientul fiind externat după 14 zile de la intervenţia chirurgicală.

DISCUŢII

Boala hidatică reprezintă o afecţiune parazitară determinată de prezenţa stadiilor larvare ale *Echinococcus granulosus*. Boala hidatică rămâne o problemă importantă de sănătate publică în ţările endemice, inclusiv în România (6).

Scopul acestei prezentări de caz este de a reliefa prezenţa unei hidatidoze abdominale cu localizare multiplă (hepatică, splenică şi peritoneală) secundar unui traumatism abdominal survenit în urmă cu 7 luni şi care a determinat ruperea unui chist hidatic de la acest nivel cu diseminare la nivel peritoneal.

Localizările cele mai frecvente ale chisturilor hidatice includ ficatul şi plămânii, afectări simultane ce apar în 5-13% din cazuri, splina şi alte organe (5%) (peritoneu, rinichi, muşchi, glande suprarenale, ovare, pancreas, glanda tiroidă, pleură, diafragm, uter, structuri cerebrale) (1).

Boala hidatică peritoneală este descrisă în literatura de specialitate ca fiind secundară rupturii spontane a unui chist hidatic hepatic şi, mai rar, primară sau secundară unor traumatisme abdominale (7).

Ruptura intraperitoneală a chisturilor splenice sau hepatice determină eliberarea scolecşilor sau veziculelor fiice cu implantarea şi dezvoltarea lor independentă spre hidatidoză peritoneală diseminată, multiplă (3). Acest fenomen poartă numele de echinococoză secundară. Boala hidatică peritoneală se poate dezvolta ocupând întreaga cavitate peritoneală simulând imagistic existenţa unor formaţiuni tumorale chistice multilobulate.

Examenele ecografic şi CT au o acurateţe diagnostică de 90-100% în echinococoza secundară fiind superioare radiografiilor simple toraco-abdominale (1). Obiectivele terapeutice urmăresc prevenirea apariţiei complicaţiilor secundare afecţiunii, folosirea preoperatorie a terapiei cu Albendazol fiind mai efectivă datorită penetrării şi absorbţiei superioare. Acest agent terapeutic este utilizat în numeroase studii de specialitate ca tratament conservator şi are drept rezultat scăderea sau stabilizarea dimensiunilor chisturilor în special în cazul formaţiunilor tumorale mici (5,7). Albendazolul combinat cu extirparea chirurgicală previne recidiva postoperatorie. După tratamentul medical şi chirurgical se recomandă controlul cavităţii peritoneale prin explorare ecografică şi CT (3).

După tratamentul medical, chisturile hidatice se reduc gradual în dimensiune şi număr, fiind mai imprecis definite imagistic şi mai puţin dense (1). Veziculele fiice pot dispare sau se pot rupe şi membranele laminate se pot separa de perichist şi pot colapsa. Îngroşarea şi calcifierea peretelui chistic poate fi considerată ca fiind un răspuns terapeutic în cazul absenţei înainte de administrarea albendazolului. Dispariţia formaţiunilor chistice este criteriul de prognostic cel mai eficient posibil în cazurile de hidatidoză peritoneală diseminată (1).

Abordul chirurgical trebuie să fie adaptat fiecărui pacient în parte, depinzând de starea de sănătate a acestuia şi de experienţa chirurgului. Recurenţa bolii hidatice după procedee chirurgicale radicale este extrem de redusă dar, din nefericire, nu este nulă (6, 9). În cazul persistenţei chisturilor se indică tehnica PAIR (Puncţie Aspiraţie Instilizare de agenţi scolicizi Reaspirare). Această tehnică este contraindicată în cazul chisturilor care comunică cu arborele biliar, chisturilor superficiale şi chisturilor care prezintă septări interne semnificative (1).

CONCLUZII

Combinarea tratamentului medical şi a celui chirurgical este cea mai indicată şi depinde de vârsta şi starea de sănătate a pacientului, severitatea simptomelor iniţiale, pregătirea medicului curant, fiabilitatea metodelor de diagnostic imagistic dar şi de dimensiunea, numărul, localizarea şi viabilitatea chisturilor hidatice.

BIBLIOGRAFIE

1. Langer CJ, Rose DB, Keystone JS, Taylor BR, Langer B. Diagnosis and management of hydatid disease of the liver. A 15-year North American experience. *Ann Surg* 1984 ; 199 : 412–417.

2. Prousalidis J, Tzardinoglou K, Sgouradis L, Katsohis C, Aletras H. Uncommon sites of hydatid disease. *World J Surg* 1998 ; 22 : 17-22.
3. Karavias DD, Vagianos CE, Kakkos SK, Panagopoulos CM, Androulakis JA. Peritoneal echinococcosis. *World J Surg* 1996 ; 20 : 337–340.
4. Gulalp B, Koseoglu Z, Toprak N et al. Ruptured hydatid cyst following minimal trauma and few signs on presentation. *Neth J Med* 2007 ; 65 : 117-118.
5. Ozturk G, Aydinli B, Yildirgan MI et al. Posttraumatic free intraperitoneal rupture of liver cystic echinococcosis : a case series and review of literature. *Am J Surg* 2007 ; 194 : 313-316.
6. Burlui D, Roşca M. *Chirurgia chistului hidatic hepatic*, Editura Medicală, Bucureşti, 1977.
7. Akcan A, Akyildiz H, Artis T, Ozturk A, Deneme MA, Ok E, Sozuer E. Peritoneal perforation of liver hydatid cysts : clinical presentation, predisposing factors, and surgical outcome. *World J Surg* 2007 ; 31 : 1284-1291.
8. Gunay K, Taviloglu K, Berber E, et al. Traumatic rupture of hydatid cysts : a 12-year experience from an endemic region. *J Trauma* 1999 ; 46 : 164-167.
9. Aprodu G, Goţia D, Savu B. *Chirurgie pediatrică*. Iaşi : Ed. “Gr.T.Popa”, 2001.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

DISECŢIE AORTICĂ TIP B – REZOLVARE ENDOVASCULARĂ PRIN STENT-GRAFT. PREZENTARE DE CAZ

I. Ţilea[1], H. Suciu[2], R. Deac[2], R.C. Motoc[1], R.C. Şerban[3]

Universitatea de Medicină şi Farmacie Târgu Mureş
Facultatea de Medicină
Clinica Medicală III
1. Compartiment Cardiologie
Institutul de Urgenţă pentru Boli Cardiovasculare şi Transplant Târgu Mureş
2. Clinica de Chirurgie Cardiovasculară
3. Clinica de Cardiologie I

TYPE B AORTIC DISSECTION – ENDOVASCULAR STENT – GRAFT REPAIR. CASE REPORT (Abstract) The treatment of aortic dissections type B Stanford using endovascular stents represents one of the newest advances in the treatment of this diseases, less invasive alternative to classic surgical repair. Aortic stent-grafts initially were used in treatment of abdominal aortic aneurysms, and then to treat aneurysms, dissections and traumatic ruptures of the descending aorta, with good early and mid-term outcomes. Thoracic aortic aneurysms are frequently diagnosed in mid-age or elderly patients who have arterial hypertension, coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease. Scientific data reveal a two-year mortality rate of > 70% in untreated patients, most deaths occurring due severe haemorrhages secondary aneurysm rupture. Development of endovascular techniques is naturally, due to the inherent complications of surgery in the distal thoracic aorta (paraplegia, renal failure, stroke). Endovascular deployment of stent-grafts in the treatment of Stanford B aortic dissections represents a possible and quite safe procedure. There is a continuous debate in medical literature about the best therapeutic decision in the treatment of extensive aortic dissections. We present a case of an extensive dissection of thoraco-abdominal aorta in a 55 years old hypertensive patient treated with an aortic stent-graft. Angiograms performed at the end of the procedure revealed complete occlusion of thoracic dissection, abdominal dissection remains untouched. One and three months post procedural evaluation showed a good follow up, with partial thrombosis of abdominal dissection without renal failure or ischaemic events. **Key words**: AORTIC DISSECTION; ENDOVASCULAR STENT-GRAFTING OF AORTA

Amplasarea endovasculară a stent-grafturilor aortice este o alternativă invazivă minimală a chirurgiei deschise în cazurile de disecţie aortică tip Stanford B (1, 2, 3).

Stent-graft-urile aortice au fost utilizate iniţial pentru tratamentul anevrismelor aortei abdominale, iar anevrismele, disecţiile, rupturile traumatice ale aortei toracice descendente au fost rezolvate mai târziu endovascular, procedurile intraluminale având bune rezultate pe termen scurt şi mediu (4, 5).

Literatura de specialitate comunică o incidenţă a anevrismelor de aortă toracică de 6 la 100.000 de cazuri (6). Incidenţa reală a disecţiilor de aortă de tip Stanford B este necunoscută, iar tratamentul nu este standardizat foarte clar. Pacienţii cu disecţie de aortă prezintă numeroase comorbidităţi cum ar fi hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică, bronhopneumopatia cronică obstructivă, arteriopatia periferică cronică obliterantă, boli cerebrovasculare şi ca factori de risc foarte frecvent asociaţi sexul masculin şi fumatul.

Disecţia de aortă toraco-abdominală reprezintă o urgenţă, care în lipsa tratamentului adecvat are o mortalitate foarte mare - la doi ani peste 70% (7).

Apariţia în practica medicală curentă a endografturilor aortice permite tratamentul endovascular relativ sigur al pacienţilor non-chirurgicali (datorită multiplelor comorbidităţi sau extensiei disecţiei).

În cele ce urmează prezentăm un caz complex de disecţie aortică de la nivelul crosei aortice până la nivelul arterei iliace comune stângi la un pacient de risc înalt, rezolvat prin implantarea unui endograft, cu rezultat foarte bun pe termen scurt şi mediu.

PREZENTAREA CAZULUI

La camera de gardă a unei unităţi de primire urgenţe se prezintă un pacient în vârstă de 55 de ani care acuză debutul acut al unei dureri toracice anterioare cu iradiere la nivel lombar, însoţită de deficit motor tranzitor al membrului inferior stâng şi parestezii tranzitorii la nivelul ambelor membre superioare. Din datele anamnestice ale pacientului se reţin hipertensiunea arterială, fumatul, precum şi un traumatism toracic prin strivire în urmă cu trei ani. Examenul computer tomografic (CT) efectuat de urgenţă pune în evidenţă existenţa unei disecţii de aortă descendentă, imediat distal de crosa aortică, cu fald de disecţie extins distal. Pacientul, stabilizat hemodinamic, este transferat într-un serviciu de specialitate pentru evaluare completă, stabilirea indicaţiei terapeutice şi tratament.

În timpul internării electrocardiograma a fost stabilă, cu ritm sinusal, cu semne de hipertrofie ventriculară stângă ; electrocardiogramele seriate, determinarea repetată a enzimelor de necroză miocardică au exclus posibilitatea unui sindrom coronarian acut. Ecocardiografia transtoracică a evidenţiat un ventricul stâng cu moderată hipertrofie concentrică, cu dimensiuni de 53 mm în diastolă, un sept interventricular de 13 mm şi peretele posterior al ventriculului stâng de 12 mm, cu contractilitate globală bună şi funcţie sistolică normală, dar cu disfuncţie diastolică tip relaxare alterată. Fracţia de ejecţie a fost evaluată vizual la 60% ; valvele cardiace de aspect normal, cu excepţia unor modificări minore aterosclerotice ale valvei aortice ; dimensiunile aortei la inel au fost de 23 mm şi ale aortei ascendente de 36 mm, fără spaţiu liber pericardic, vena cavă inferioară de 12 mm, care prezenta colaps inspirator complet.

S-a repetat de urgenţă examinarea CT cu material de contrast, care a evidenţiat o dilataţie a aortei descendente localizată distal de crosă (diametru maxim 50 mm) cu fald de disecţie extins de la nivelul crosei (fig. 1), de-a lungul aortei descendente (fig. 2), fără extravazare de sânge şi fără lichid pleural ; în jurul crosei a fost identificată o masă hematică organizată, produsă probabil prin efracţie parţială a peretelui aortic ; polul inferior al faldului de disecţie era situat la nivelul arterei iliace comune stângi, la aproximativ 10 mm de bifurcaţia aortei (fig. 3, fig. 4)

Iniţial s-a instituit o terapie medicamentoasă pentru scăderea valorilor tensiunii arteriale şi a frecvenţei cardiace, ulterior opţiunile de tratament fiind discutate cu pacientul şi familia, luându-se decizia unei abordări intervenţionale, soluţia chirurgicală fiind considerată de rezervă.

Dimensiunile endograftului s-au stabilit după examinarea CT, luându-se în considerare schema prezentată mai jos (fig. 5)

TEHNICA OPERATORIE

Amplasarea endograftului s-a efectuat în cadrul Laboratorului de Cateterism Cardiac, cu pacientul în anestezie generală, având o sondă de stimulare temporară introdusă pe calea venei jugulare drepte în ventriculul

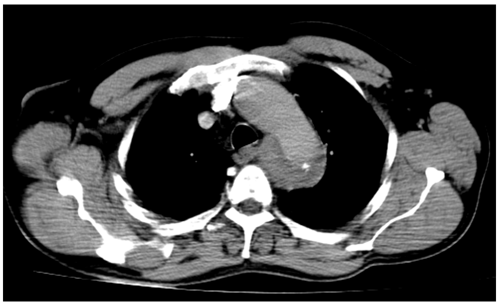


Fig. 1. Localizarea disecţiei la nivelul crosei aortice – examinare CT

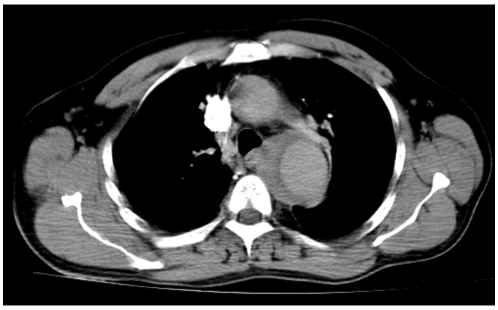


Fig. 2. Localizarea disecţiei la nivelul aortei descendente – examinare CT

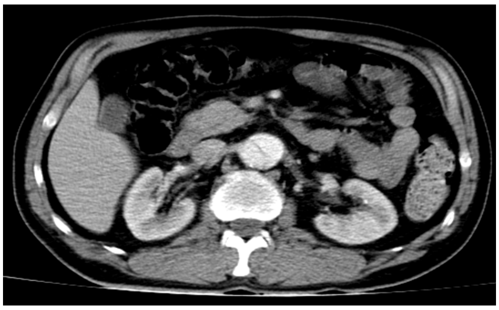


Fig. 3. Localizarea disecţiei la nivelul aortei abdominale – examinare CT

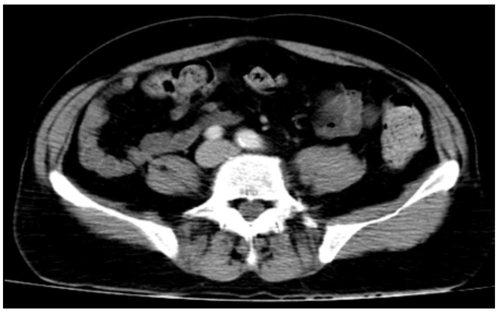


Fig. 4. Localizarea disecţiei deasupra bifurcaţiei aortice – examinare CT

drept. Pentru siguranţă a fost disponibil în toată perioada procedurii by-pass-ul cardio-pulmonar. S-a preparat chirurgical artera femurală comună dreaptă şi s-a introdus o teacă arterială 6F pentru amplasarea unui cateter angiografic şi a ghidului de suport. Datorită particularităţilor locale (extensia disecţiei) nu s-a putut pătrunde în lumenul "adevărat" aortic. S-a decis introducerea percutană a unei teci arteriale la nivelul arterei brahiale drepte, prin care s-a avansat retrograd până în crosa aortei şi apoi anterograd până la nivelul arterei iliace comune drepte un ghid diagnostic (260 cm), care a fost preluat de un "snare device" (EN Snare^{TM}, Angiotech Pharmaceuticals) şi apoi extras parţial prin teaca arterială femurală dreaptă. Pe acest ghid s-a plasat retrograd un cateter Multipurpose 5F (Cordis®, Johnson &Johnson) până în aorta ascendentă, ghidul retrăgându-se ulterior şi în crosa aortică fiind amplasat prin cateterul diagnostic un ghid Amplatz Super Stiff (Boston Scientific®) de 260 cm lungime. Concomitent, un al doilea operator a poziţionat în aorta ascendentă (via artera brahială dreaptă) un cateter diagnostic tip Pigtail 5F (Cordis®, Johnson&Johnson) pentru efectuarea angiografiei diagnostice premergătoare amplasării definitive a endograftului precum şi pentru controlul final al poziţionării endograftului şi al extensiilor (fig. 6).

După administrarea unui bolus de 5000 UI de heparină, s-a retras cateterul diagnostic Multipurpose şi, având suport ghidul Amplatz, s-a avansat endograft-ul, sub control fluoroscopic. Pentru a facilita plasarea cu acurateţe s-a efectuat stimulare cardiacă temporară cu frecvenţa de 200 de bătăi pe minut în vederea scăderii presiunii arteriale sistolice la 50-60 mmHg. În timpul stimulării, s-a amplasat endograftul autoexpan-

1 a	Ø aortei după emergenţa arterei carotide comune stângi
1 b	Ø aortei după emergenţa arterei subclavia stânga
1 c	Ø aortei imediat deasupra disecţiei
2	Ø maxim al disecţiei
3	Ø aortei la nivelul zonei distale de amplasare a stentului
4 a/b	Ø arterelor femurale comune
5	lungimea coletului aortic înainte de originea disecţiei
6	lungimea disecţiei
7	lungimea zonei distale de amplasare a stentului

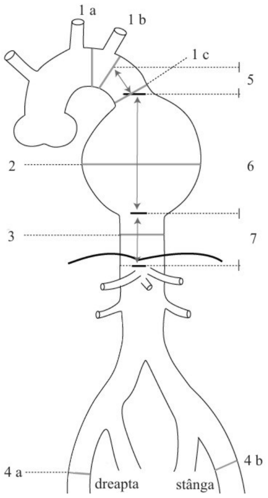
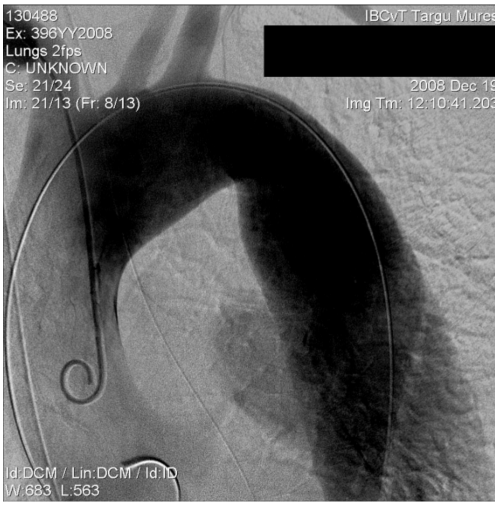


Fig. 5. Schemă pentru orientare terapeutică



[redacted]

Fig. 6. Angiografia iniţială, înainte de implantarea endograft-ului. Localizarea disecţiei sub emergenţa arterei subclavia stângă

dabil (TAArget^{TM}, LeMaitre® Vascular). Dimensiunile endograftului au fost : diametrul proximal 42 mm, diametrul distal 42 mm şi lungimea 7 cm ; datorită extensiei disecţiei s-a mai adăugat un al doilea endograft cu diametrul proximal de 42 mm, diametrul distal de 20 mm şi lungime de 16 cm, şi un al treilea endograft (20 mm diametru proximal şi distal şi 10 cm lungime). Apoziţia completă s-a realizat utilizând un balon compliant Reliant^{TM} (Medtronic). La plasarea endograft-urilor 2 şi 3, s-a ţinut seama de necesitatea existenţei unei suprapuneri parţiale ("overlap") de cel puţin 1,5 cm. Angiografiile efectuate au confirmat poziţia optimă a stentgraft-urilor şi excluderea completă a anevrismului de aortă toracică descendentă fără semne de "leak" endovascular (fig. 7, fig. 8).

Porţiunea distală a aortei toracice nu s-a stentat datorită poziţiei înalte a trunchiului celiac. Arteriotomia femurală dreaptă a fost rezolvată chirurgical. Nu s-au constatat deficite neurologice, evoluţia postprocedurală a fost favorabilă, pacientul fiind externat la 10 zile. În perioada imediat postprocedură s-a evidenţiat un sindrom subfebril, remis spontan, care a fost interpretat în cadrul răspunsului inflamator general, fără a fi necesară introducerea de terapie antibiotică.

DISCUŢII

Primul implant de endograft aortic a fost comunicat de Parodi et al. în 1991 (8). De atunci endograft-urile au primit o utilizare extensivă, de ele beneficiind multiple afecţiuni : anevrismele de aortă toracică, abdominală, de artere iliace, disecţiile aortice,

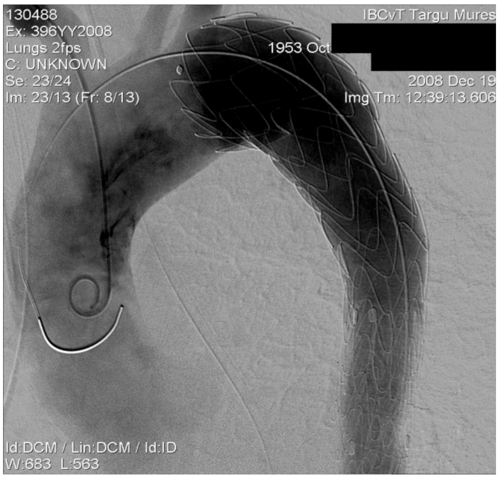

130488
Ex: 396YY2008
Lungs 2fps
C: UNKNOWN
Se: 23/24
Im: 23/13 (Fr: 8/13)
IBCvT Targu Mures
1953 Oct
[redacted]
2008 Dec 19
Img Tm: 12:39:13.606
Id:DCM / Lin:DCM / Id:ID
W:683 L:563

Fig. 7. Control angiografic final (porţiunea superioară a endograft-ului)

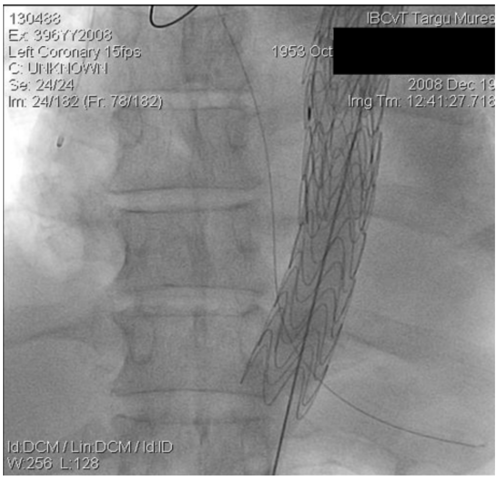

130488
Ex: 396YY2008
Left Coronary 15fps
C: UNKNOWN
Se: 24/24
Im: 24/182 (Fr: 78/182)
IBCvT Targu Mure
1953 Oct
[redacted]
2008 Dec 1
Img Tm: 12:41:27.71
Id:DCM / Lin:DCM / Id:ID
W:256 L:128

Fig. 8. Angiografie pentru evaluarea distalităţii endograft-ului

leziunile vasculare posttraumatice, toate cu rezultate promiţătoare (9).

În ultimii 10 ani, în tratamentul anevrismelor şi disecţiilor de aortă toracică, a fost introdusă tehnica TEVAR (Thoracic Endovascular Aneurysm Repair), oferind posibilitatea de a trata pacienţi care nu sunt candidaţi pentru chirurgie vasculară convenţională (10,11,12,13,14).

Dake et al. (15) au comunicat în 1999 primul caz de disecţie acută de aortă tip Stanford B tratat endovascular cu succes.

Indicaţiile pentru plasarea endograft-ului aortic rămân în continuare în dezbatere. În momentul de faţă indicaţia de stentgraft aortic trebuie să fie bazată pe faptul că riscul operator intervenţional este sigur mai redus decât riscul chirurgiei reparatorii convenţionale sau al tratamentului medical, deoarece plasarea acestor endograft-uri necesită controale computer tomografice postprocedurale relativ frecvente sau reintervenţii aortice determinate de complicaţii tardive (16).

În cazul unui pacient cu disecţie de aortă descendentă, considerat posibil candidat pentru un endograft, pe lângă statusul general al pacientului, se iau în considerare următorii trei factori majori : localizarea şi morfologia disecţiei, dimensiunea accesului vascular distal, tortuozitatea aortei abdominale şi toracice. Recunoaşterea anatomiei vasculare inadecvate (tortuozitate excesivă sau diametru redus sub 8 mm, calcificări extensive, *kinking* extensiv al arterelor iliace) este primul pas în tratamentul endovascular aortic, prevenindu-se astfel o serie de complicaţii majore : extensii ale disecţiei, rupturi vasculare, acoperirea ostiumului arterei subclavia stângă fără un by-pass prealabil, etc (17).

Complicaţiile procedurilor de stentare endovasculară aortică sunt imediate şi tardive. Din cele imediate amintim : insuficienţa renală, infarctul intestino-mezenteric, emboliile periferice, ruptura lumenului fals, paraplegia sau parapareza şi sindromul postimplantare (subfebrilitate tranzitorie, valori crescute ale proteinei C reactive, leucocitoză moderată). Complicaţiile tardive cuprind : fractura stentgraft-ului, migrarea sau prolapsul acestuia în anevrism, apariţia unei fistule esofagiane, infecţia stentgraft-ului, *leak*-ul endovascular, etc (1).

Complicaţiile neurologice (în special paraplegia) sunt cele mai periculoase în cazul implantului stentgraft-ului aortic toracic, similare cu corecţia chirurgicală a disecţiei aortice Stanford tip B ; mecanismul paraplegiei nu este complet înţeles, un factor important fiind ocluzia numeroaselor artere intercostale sau lombare.

Examenul CT este decisiv în diagnosticul disecţiei de aortă şi în managementul pre- şi post-terapie endovasculară. Acesta, împreună cu angiografiile intraprocedurale au evaluat dimensiunile transversale şi longitudinale ale aortei şi ale disecţiei, precum şi localizarea disecţiei faţă de artera subclavie stângă şi trunchiul celiac. Determinarea zonelor de fixare („*landing zones*") este esenţială, ele funcţionând ca ancore de fricţiune la fiecare extremitate a endograftului. Pentru amplasarea în siguranţă a stentului este necesară o distanţă de 1,5-2 cm de aortă normală. Selecţia endoprotezelor impune o supradimensionare faţă de diametrul real al aortei cu circa 10-15% pentru a permite o suficientă forţă radială de fixare necesară apoziţiei corecte cu pereţii aortei şi a preîntâmpina migrarea stentului.

Particularitatea cazului este reprezentată stentarea multiplă a unei disecţii aortice tip Stanford B extinsă până la nivelul arterei iliace stângi, cu rezultat imediat şi pe termen scurt foarte bun, cu apariţia unui sindrom postimplant minor, rezolvat spontan, fără complicaţii renale şi neurologice. Controalele ulterioare vor determina conduita terapeutică de urmat în ceea ce priveşte disecţia de aortă abdominală şi a arterei iliace comune stângi.

BIBLIOGRAFIE

1. Gowda RM, Misra D, Tranbaugh RF, Ohki T, Khan IA. Endovascular Stent Grafting of Descending Thoracic Aortic Aneurysms. *Chest* 2003 ; 124 : 714–719.
2. Nienaber C, Fattori R, Lund G, et al. Nonsurgical reconstruction of thoracic aortic dissection by stent-graft placement. *N Engl J Med* 1999 ; 340(20) : 1539–1545.
3. Khan IA, Nair CK. Clinical, diagnostic, and management perspectives of aortic dissection. *Chest* 2002 ; 122(1) : 311–328.
4. Usui A, Ueda Y, Watanabe T, et al. Clinical results of implantation of an endovascular covered stent-graft via mid-sternotomy for distal aortic arch aneurysm. *Cardiovasc Surg* 2000 ; 8(7) : 545–549.
5. Semba CP, Kato N, Kee ST, et al. Acute rupture of the descending thoracic aorta : repair with use of endovascular stent-grafts. *J Vasc Interv Radiol* 1997 ; 8(3) : 337–342.
6. Smith CM. Thoracic endovascular stent graft placement : a case report. *AANA J* 2006 ; 74(2) : 140–144.
7. Crawford ES, DeNatale RW. Thoracoabdominal aortic aneurysm : observations regarding the natural course of disease. *J Vasc Surg* 1986 ; 3(4) : 578–582.
8. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991 ; 5(6) : 491–499.
9. Ohki T, Veith FJ. Endovascular grafts and other image guided catheter-based adjuncts to improve the treatment of ruptured aortoiliac aneurysm. *Ann Surg* 2000 ; 232(4) : 466–479.
10. Kato N, Hirano T, Ishida M, et al. Acute and contained rupture of the descending thoracic aorta : treatment with endovascular stent grafts. *J Vasc Surg* 2003 ; 37(1) : 100–105.
11. Melnitchouk S, Pfammatter T, Kadner A, et al. Emergency stent-graft placement for hemorrhage control in acute thoracic aortic rupture. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 ; 25(6) : 1032–1038.
12. Amabile P, Collart F, Gariboldi V, Rollet G, Bartoli JM, Piquet P. Surgical versus endovascular treatment of traumatic thoracic aortic rupture. *J Vasc Surg* 2004 ; 40(5) : 873–879.
13. Ishida M, Kato N, Hirano T, Cheng SH, Shimono T, Takeda K. Endovascular stent-graft treatment for thoracic aortic aneurysms : short- to midterm results. *J Vasc Interv Radiol* 2004 ; 15(4) : 361–367.
14. Van Herzeele I, Vermassen F, Durieux C, Randon C, De Roose J. Endovascular repair of aortic rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003 ; 26(3) : 311–316.
15. Dake MD, Kato N, Mitchell RS, et al. Endovascular stentgraft placement for the treatment of acute aortic dissection. *N Engl J Med* 1999 ; 340(20) : 1546–1552.
16. Svensson LG, Kouchoukos NT, Miller DC et al. Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent-grafts. *Ann Thorac Surg* 2008 ; 85 (1) : S1-41.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

APELIN EFFECTS ON LIPOPOLYSACCHARIDE-INCREASED PULMONARY PERMEABILITY IN RATS

B.C. Petrescu[1], B. Gurzu[1], Roxana Irina Iancu[2], Anca Indrei[3], Irina Dumitriu[1],
Liliana Chelaru[4], Simona Mihaela Slătineanu[1], Gh. Petrescu[1], M. Costuleanu[2]
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
School of Medicine
1. Department of Physiology
3. Department of Anatomy
4. Department of Histology
School of Dental Medicine
2. Department of General and Oro-Maxillo-Facial Pathology

APELIN EFFECTS ON LIPOPOLYSACCHARIDE-INCREASED PULMONARY PERMEABILITY IN RATS (Abstract): **Material and method**: Pretreatment with apelin-13 (AP-13, 2 mg/kg, i.p.), sodium butyrate (BUT, 200 mg/kg, s.c.) and N-acetyl-L-cysteine (NAC, 150 mg/kg, s.c.), all reduced the LPS-induced vascular leak measured as Evans blue extravasation, in rats lung tissue when compared to intranasal LPS (10 mg/100 mL) administered alone. **Results**: Although there is a significant difference either between AP-13 and BUT on one hand, and NAC and BUT on the other hand pretreatments, there is no significant difference between AP-13 and NAC pretreatments. Firstly, apelin-13 pretreatment might justify its effects through the modulation of endothelial layer functions. We recently demonstrated that AP-13 could diminished the endothelial dysfunction of pulmonary vein from both ovalbumin sensitized rats and rats with pulmonary hypertension. Furthermore, pretreatment with AP-13+ BUT, AP-13+NAC as well as BUT+ NAC reduced the LPS-induced vascular leak when compared to LPS alone. The reduction effects of BUT and NAC association were higher than those of either BUT or NAC alone. These synergistic effects might be associated to different and additive mechanisms of action of BUT and NAC. Thus, BUT might be primarily effective on macrophage migration and secondarily on activation and cytokine secretion by macrophages and NAC might be primarily effective on macrophages activation. Furthermore, since there are no significant effects between AP-13, NAC and AP-13+NAC we can conclude that AP-13 and NAC effects might be mediated through the same mechanisms (with the possible involvement of nuclear transcription factor NF-kB). **Key words**: APELIN-13, BUTYRATE, N-ACETYL -L-CYSTEINE, LIPOPOLYSA-CCHARIDE, RATS, EVANS BLUE, PULMONARY PERMEABILITY

Apelin was recently identified as the endogenous ligand for human APJ (apelin receptor). In rats, the highest expression of APJ mRNA was detected in the lung, suggesting that APJ and its ligand play an important role in the pulmonary system (1). The peptide apelin is localized in the vascular endothelium and moreover highly expressed in pulmonary tissue. Apelin protein levels were measured in the lung, right ventricle, and plasma from normoxic and chronic hypoxic rats with pulmonary hypertension. Total pulmonary apelin content was not changed by hypoxia. Right ventricular apelin concentrations and content were lower than in the lung, but increased substantially in hypoxia in correlation with right ventricular pressure. Plasma apelin did not reflect pulmonary or right ventricular apelin levels. In pulmonary arteries from normoxic rats, apelin inhibited vasoconstriction to endothelin-1 and angiotensin-II. However, in arteries from hypoxic rats, apelin failed to inhibit contraction to angiotensin-II and endothelin-1. No difference in immunoreaction for apelin receptors was found in lung sections and arteries from normoxic versus chronic hypoxic rats. Thus, apelin changes in the right ventricle seem more specific for pulmonary hypertension than do changes in pulmonary tissue, which does not speak in favour of apelin as a lung-derived marker for this disease. During normoxic conditions, apelin has a modulating effect on vasoconstriction which is lost in chronic hypoxia. This may reflect alterations in the signal transduction downstream of the apelin receptor (2).

Apelin was also associated with significantly reduced aortic macrophage colony-stimulating factor expression and decreased monocyte chemattractant protein (MCP)-1, macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha, interleukin (IL)-6, and tumor necrosis factor (TNF)-alpha mean mRNA levels. Apelin stimulation of cultured macrophages significantly reduced MCP-1 and TNF-alpha mRNA levels relative to baseline but did not affect intimal adhesion molecule expression or medial or adventitial cell cytokine production (3).

Despite the associated morbidity and mortality, underlying mechanisms leading to the development of acute lung injury (ALI) remain incompletely understood. Frequently, ALI develops in the hospital, coinciding with institution of various therapies, including the use of supplemental oxygen. It was hypothesized that in the setting of a pre-existing insult to the lung, the addition of moderate-range oxygen can augment lung injury. The model of low-dose intratracheal lipopolysaccharide (LPS) followed by 60% oxygen caused a significant increase in acute lung injury in comparison to LPS or oxygen alone, with increased alveolar neutrophils, histologic injury, and epithelial barrier permeability. In the LPS plus oxygen group, regulatory T cell number was reduced, and macrophage activation markers were increased, compared to LPS alone. The enhanced presence of alveolar neutrophils in the setting of LPS and oxygen is due, at least in part, to elevated chemokine gradients signaling neutrophils to the alveolar space. We believe these results strongly support an effect of lower concentrations of oxygen to augment the severity of a mild pre-existing lung injury, and warrants further investigation in both animals and humans (4).

The aim of our study was represented by the apelin effects on lipopolysaccharide-increased pulmonary permeability in rats.

MATERIALS AND METHODS

For the experiments we used 48 Wistar adult male rats (Băneasa source), weighing 150-200 g, divided in series of 6. All rats were housed at room temperature (22-24°C) and constant humidity (50-60%) under a 12-h light-dark (07 : 00-19 : 00 and 19 : 00-07 : 00) cycle. Present studies were carried out in accordance with the “Guide for Care and Use of Animal Experiments” of U.S. National Institutes of Health (NIH), published by the U.S. National Academy in 1996 and approved by the Ethics Committee of the University of Medicine and Pharmacy “Gr T. Popa” Iaşi.

All reagents were purchased from Sigma (St. Louis, MO), unless otherwise specifed. Lung tissues were prepared from rats challenged with LPS (from Escherichia coli 055 : B5). LPS dissolved in physiological saline, 10 mg/100 ml, was administered to rats anesthetized with diethyl ether by intranasal instillation, delivered with a blunted hypodermic 25 G gauge needle attached to a 3-ml syringe, whereas the control animals were given the vehicle alone (5).

When needed, pretreatment with intraperitoneal (i.p.) apelin-13 (AP-13, 2 mg/kg), s.c. sodium butyrate (BUT, 200 mg/kg), s.c. N-acetyl-L-cysteine (NAC, 150 mg/kg) or vehicle (saline) was carried out 24 and 12 h before the time of endotoxin administration to induce lung injury. In another series of experiments apelin-13 and sodium butyrate, apelin-13 and NAC, as well as butyrate and NAC were administered together in already mentioned doses. After the LPS instillation, animals were observed for 24 h at which time an assessment of injury was obtained as detailed below.

Evans blue (20 mg/kg in saline) was administered i.p. to rats 30 min before they were sacrificed. The rats were sacrificed by exsanguinations under diethyl ether anesthesia and the tissue was harvested and then introduced, after weighing and mincing, in Formamide for 48 hours to extract the Evans blue.

Evans blue was spectrophotometrically quantified at 620 nm using a UV-VIS diode-array spectrophotometer, HP 8453. Evans blue values were expressed in μM/g tissue. Quantification was done using a standard curve made with 2 concentrations of Evans blue (0.1 mM and 10 μM), while knowing that Evans blue absorbance is linear with concentration in these areas. Concentration calibration equation was as follows : concentration = 12.79100 μM/ml x absorbance (A).

The statistical significance of test results was highlighted using the Variance One-Way ANOVA (Holm-Sidak method) and Student t-test and the results were expressed as mean ± S.E.M (n = 6). Value of $p<0.05$ was always considered statistically significant.

RESULTS

We recently reported that Apelin pretreatment could diminished the endothelial dysfunction of pulmonary vein from both ovalbumin sensitized rats and rats with pulmonary hypertension (6). Accordingly, we hypothesized that LPS-induced changes in rat lung vascular leak would be modified by apelin treatment as measured by lung Evans blue extravasation from the vascular space into surrounding lung tissue. In all groups, rats receiving LPS demonstrated significantly higher concentrations of Evans blue leakage than vehicle (saline)-treated rats (fig. 1), findings that were commensurate with lung injury.

The minimum saline-induced Evans blue leakage was always subtracted from the obtained data in the presence of LPS. Pretreatment with intraperitoneal (i.p.) apelin-13 (AP-13, 2 mg/kg), s.c. sodium butyrate (BUT, 200 mg/kg), s.c. N-acetyl-L-cysteine (NAC, 150 mg/kg) reduced the LPS- induced vascular leak, measured as Evans blue extravasation in lung tissue, by 43.46%, 57.31% and, respectively, 46.49% as means, when compared to LPS (10 mg/100 ml) administered alone. Although there is a significant

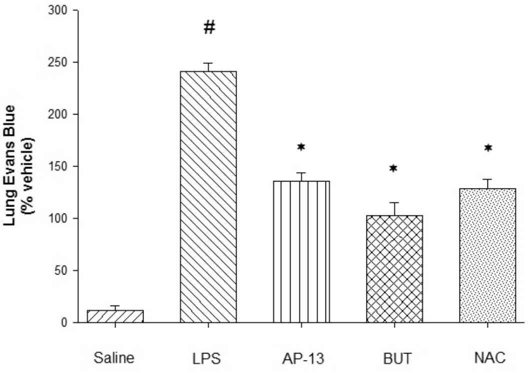


Fig. 1. Effects of apelin-13 (AP-13), sodium butyrate (BUT) and N-acetyl-L-cysteine (NAC) on increased lung vascular leak by LPS. Evans blue dye (20 mg/kg) was injected i.p. 30 min before rats death, and its subsequent concentrations in lung tissues was assessed. Whereas Evans blue concentrations were markedly increased in response to LPS (${}^{\#}P<0.01$ relative to vehicle control), significant reductions were observed with AP-13, BUT and NAC treatments ($^{*}P<0.001$ relative to LPS alone, n=6 in each group)

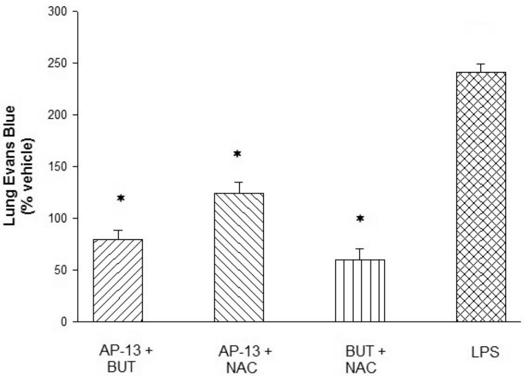


Fig. 2. Significant effects of apelin-13 (AP-13)+sodium butyrate (BUT), AP-13+N-acetyl-L-cysteine (NAC), as well as of BUT+NAC on increased lung vascular leak by LPS. Evans blue dye (20 mg/kg) was injected i.p. 30 min before rats death, and its subsequent concentrations in lung tissues was assessed (*$P<0.001$ relative to LPS alone, n=6 in each group)

difference ($P<0.001$) either between AP-13 and BUT on one hand, and NAC and BUT on the other hand pretreatments, there is no significant difference between AP-13 and NAC pretreatments.

Furthermore, pretreatment with AP-13 +BUT, AP-13+NAC as well as BUT+NAC reduced the LPS-induced vascular leak, measured as Evans blue extravasation in lung tissue, by 66.86%, 48.31% and, respectively, 75.02% as means, when compared to LPS (10 mg/ 100 ml) administered alone (fig. 2).

Although there is a significant difference ($P<0.001$) either between AP-13+BUT, NAC +BUT on one hand, and AP-13, NAC and BUT pretreatments on the other hand, there is no significant difference between AP-13 +NAC when compared to AP-13 or NAC pretreatments.

DISCUSSIONS

Despite the associated morbidity and mortality, underlying mechanisms leading to the development of acute lung injury (ALI) remain incompletely understood. Lung edema during sepsis is triggered by formation of gaps between endothelial cells followed by macrophage infiltration (7). To evaluate such a pathologic entity we used the well-described rat model of LPS-induced shock (8).

The specialized role of mouse Gr-1(high) monocytes in local inflammatory reactions has been well documented, but the trafficking and responsiveness of this subset during systemic inflammation and their contribution to sepsis-related organ injury has been recently investigated. Using flow cytometry, there was studied monocyte subset margination to the pulmonary microcirculation during subclinical endotoxemia in mice and investigated whether marginated monocytes contribute to lung injury in response to further septic stimuli. Subclinical low-dose i.v. LPS induced a rapid (within 2 h), large-scale mobilization of bone marrow Gr-1high monocytes and their prolonged margination to the lungs. With secondary LPS challenge, membrane TNF expression on these premarginated monocytes substantially increased, indicating their functional priming in vivo. Zymosan challenge produced small increases in pulmonary vascular permeability, which were markedly enhanced by the preadministration of low-dose LPS. The LPS-zymosan-induced permeability increases were effectively abrogated by pretreatment (30 min before zymosan challenge) with the platelet-activating factor antagonist WEB 2086 in combination with the phosphatidylcholine-phospholipase C inhibitor D609, suggesting the involvement of platelet-activating factor/ceramide-mediated pathways in this model. Depletion of monocytes (at 18 h after clodronate-liposome treatment) significantly attenuated the LPS-zymosan-induced permeability increase. However, restoration of normal LPS-induced Gr-1high monocyte margination to the lungs (at 48 h after clodronate-liposome treatment) resulted in the loss of this protective effect. These results demonstrate that mobilization and margination of Gr-1high monocytes during subclinical endotoxemia primes the lungs toward further septic stimuli and suggest a central role for this monocyte subset in the development of sepsis-related acute lung injury (9).

We recently reported that apelin pretreatment could diminished the endothelial dysfunction of pulmonary vein from both ovalbumin sensitized rats and rats with pulmonary hypertension. Apelin completely abolished differences between normal and ovalbumin sensitized rats. The restoration of acetylcholine-induced relaxation was only partially on pulmonary vein rings from rats with pulmonary hypertension, but its positive effects require further studies (6).

Apelin is a potent inodilator with recently described antiatherogenic properties. It was also hypothesized that apelin might also attenuate abdominal aortic aneurysm (AAA) formation by limiting disease-related vascular wall inflammation. Apelin treatment resulted in diminished AAA formation, with a 47% reduction in maximal cross-sectional area and a 57% reduction in macrophage infiltrate relative to the saline-treated group. Apelin infusion was also associated with significantly reduced aortic macrophage colony-stimulating factor expression and decreased monocyte chemattractant protein (MCP)-1, macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha, interleukin (IL)-6, and tumor necrosis factor (TNF)-alpha mean mRNA levels. Apelin stimulation of cultured macrophages significantly reduced MCP-1 and TNF-alpha mRNA levels relative to baseline but did not affect intimal adhesion molecule expression or medial or adventitial cell cytokine production. Apelin significantly reduces aneurysm formation in the elastase model of human AAA disease. The mechanism appears to be decreased macrophage burden, perhaps related to an apelin-mediated decrease in proinflammatory cytokine and chemokine activation (3).

Macrophage motility is vital in innate immunity. Lipopolysaccharide (LPS)-mediated macrophage migration requires the enhancement of Src expression and enzymatic activity, which can be regulated by inducible nitric oxide synthase (iNOS). As a major short-chain fatty acid with histone deacetylase (HDAC) inhibitor activity, butyrate exerts anti-inflammatory effect by regulating the expression of cytokines. However, the influence of butyrate on macrophage movement was vague. In one study there was observed that butyrate inhibited migration of both RAW264.7 and rat peritoneal macrophages elicited by LPS. Unlike its myeloid relatives (i.e. Lyn, Fgr and Hck) whose expression was almost unaltered in the presence or absence of butyrate in LPS-treated macrophages, LPS-mediated Src induction was greatly suppressed by butyrate and that could be attributable to reduced level of the src transcript. Similar phenomenon was also detected in LPS-treated macrophages exposed to another HDAC inhibitor, trichostatin A (TSA). Consistent with the indispensability of iNOS in promoting macrophage mobilization via Src up-regulation and the activation of both Src and FAK, we did observe concomitant decrement of iNOS, Src and the suppressed activity of Src and FAK in butyrate- or TSA-pretreated macrophages following LPS exposure. These results imply that by virtue of reduction of Src, butyrate could effectively hamper LPS-triggered macrophage locomotion (10).

One of the antiinflammatory target of volatile short-chain fatty acid butyrate might be the nuclear transcriptor factor NF-kB (11). Another factor modulating NF-kB is represented by N-acetyl-L-cysteine (NAC). One recent study aimed to study the effects of NAC on the phosphorylation of IkB kinase (IKK) beta, IKK alpha, and IkB alpha in alveolar macrophages, and to explore the pharmacological mechanisms of NAC as inhibitor of NF-kB activation. Thus, NAC inhibited the phosphorylation of IKKbeta, IKK alpha, and IkappaB alpha induced by TNF-a, but had no effect on the phosphorylation of IKKbeta, IKK alpha and IkB alpha induced by IL-1. The electrophoretic mobility shift assay also showed that NAC do not directly inhibit NF-kB DNA binding activity *in vitro*. Thus, NAC can inhibit the processes upstream of IKK activation induced by TNF-alpha, which results in the decline of NF-kB activity (12).

CONCLUSIONS

Pretreatment with apelin-13 (AP-13, 2 mg/kg, i.p.), sodium butyrate (BUT, 200 mg/kg, s.c.) and N-acetyl-L-cysteine (NAC, 150 mg/kg, s.c) all reduced the LPS-induced vascular leak, measured as Evans blue extravasation in rats lung tissue when compared to LPS (10 mg/100 ml) administered alone. Although there is a significant difference either between AP-13 and BUT on one hand, and NAC and BUT on the other hand pretreatments, there is no significant difference between AP-13 and NAC pretreatments.

Firstly, apelin-13 pretreatment might justify its effects through the modulation of endothelial layer functions. We recently demonstrated that AP-13 could diminished the endothelial dysfunction of pulmonary vein from both ovalbumin sensitized rats and rats with pulmonary hypertension. Apelin completely abolished differences between normal and ovalbumin sensitized rats. The restoration of acetylcholine-induced relaxation was only partially on pulmonary vein rings from rats with pulmonary hypertension.

Furthermore, pretreatment with AP-13 +BUT, AP-13+NAC as well as BUT+NAC reduced the LPS-induced vascular leak when compared to LPS alone. The reduction effects of BUT and NAC association were higher than those of either BUT or NAC alone. These synergistic effects might be associated to different and additive mechanisms of action of BUT and NAC. Thus, BUT might be primarily effective on macrophage migration and secondarily on activation and cytokine secretion by macrophages and NAC might be primarily effective on macrophages activation. Furthermore, since there are no significant effects between AP-13, NAC and AP-13+NAC we can conclude that AP-13 and NAC effects might be mediated through the same mechanisms (with the possible involvement of nuclear transcription factor NF-kB). All the above mentioned effects and mechanisms might be further explored.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by a grant C.N.C.S.I.S. (IDEI-PCE-2670/2008, Project director Prof. Dr. Gheorghe Petrescu).

REFERENCES

1. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem* 2000 ; 275 (28) : 21061-21067.
2. Andersen CU, Markvardsen LH, Hilberg O, Simonsen U. Pulmonary apelin levels and effects in rats with hypoxic pulmonary hypertension. *Respir Med* 2009 ; 103 (11) : 1663-1671.
3. Leeper NJ, Tedesco MM, Kojima Y et al. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009 ; 296 (5) : H1329-H1335.
4. Aggarwal NR, D'Alessio FR, Tsushima K et al. Moderate oxygen augments lipopolysaccharide-induced lung injury in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009 ; Dec 24. Epub ahead of print.
5. Peng X, Hassoun PM, Sammani S et al. Protective effects of sphingosine 1-phosphate in murine endotoxin-induced inflammatory lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 169 : 1245-1251.

6. Mihai CA, Dumitriu IL, Dinca M, Slatineanu SM, Gurzu B, Costuleanu M, Petrescu G. Protective effects of apeline on pulmonary vessels. In : Lupuşoru CE, Tarţău L (editors) : *Adverse Effects of Pharmacologic Active Substances : From Bench to Bedside*. Iaşi : Junimea Publishing House, 2009, 279-285.
7. Hirano S, Rees RS, Yancy SL et al. Endothelial barrier dysfunction caused by LPS correlates with phosphorylation of HSP27 in vivo. *Cell Biol Toxicol* 2004 ; 20 (1) : 1-14.
8. Sarady-Andrews JK, Liu F, Gallo D et al. Biliverdin administration protects against endotoxin--induced acute lung injury in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005 ; 289 (6) : L1131-L1137.
9. O'Dea KP, Wilson MR, Dokpesi JO et al. Mobilization and margination of bone marrow Gr-1high monocytes during subclinical endotoxemia predisposes the lungs toward acute injury. *J Immunol* 2009 ; 182 (2) : 1155-1166.
10. Maa MC, Chang MY, Hsieh MY et al. Butyrate reduced lipopolysaccharide-mediated macrophage migration by suppression of Src enhancement and focal adhesion kinase activity. *J Nutr Biochem* 2010 ; Feb 8. Epub ahead of print.
11. Safaya S, Klings ES, Odhiambo A, Li G, Farber HW, . Effect of sodium butyrate on lung vascular TNFSF15 (TL1A) expression : differential expression patterns in pulmonary artery and microvascular endothelial cells. *Cytokine* 2009 ; 46 (1) : 72-78.
12. Li YQ, Zhang ZX, Xu YJ et al. N-Acetyl-L-cysteine and pyrrolidine dithiocarbamate inhibited nuclear factor-kappaB activation in alveolar macrophages by different mechanisms. *Acta Pharmacol Sin* 2006 ; 27 (3) : 339-346.

NOUTĂŢI

HOLTER GLICEMIC ÎN TIMP REAL : NECESITATEA UNUI PROGRAM DE EDUCAŢIE TERAPEUTICĂ PENTRU PACIENT

Dacă sistemul C-GMS este destinat medicilor, permiţând înregistrarea continuă a glicemiei timp de 72 de ore, cu stocarea şi redarea informatizată a rezultatelor, sistemul Guardian RTO măsoară glucoza interstiţială ce variază în funcţie de glucoza plasmatică cu un mic decalaj temporal. Senzorii sunt inseraţi subcutanat de pacient trebuind a fi schimbaţi din 3 în trei zile. Etalonarea se face de asemenea de către pacient, de minimum 2 ori pe zi, în funcţie de glicemia capilară. Acest sistem furnizează informaţii detaliate asupra variaţiilor glicemiei, reprezentând un ajutor substanţial în ceea ce priveşte dispensarizarea pacientului diabetic. Pentru a beneficia de toate avantajele unei monitorizări în timp real, pacientul trebuie să dobândească noi cunoştinţe despre boala sa. Educaţia sa terapeutică trebuie să cuprindă mai multe puncte : existenţa unor variaţii fiziologice între nivelele glicemiei interstiţiale şi cele ale glicemiei capilare ; riscul crescut al unei hipoglicemii în cazul administrării unui bolus de insulină postprandial ; necesitatea de a cunoaşte mai bine indexul glicemic al alimentelor ; importanţa calibrării senzorului în perioade de stabilitate glicemică ; necesitatea de a controla capilar glicemia, înainte de a se lua o decizie terapeutică, în perioada unor modificări glicemice rapide. Pentru utilizarea rapidă şi eficace a holterului glicemic în timp real pacienţii trebuie să fie integraţi într-un program specific de educaţie terapeutică (Wolpert HA et al. The nuts and bolts of achieving end poinds with real-time continous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2008 ; 31 (S2) : S146-149).

Al.D. Ciochină

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

EVIDENŢIEREA LIMFOCITELOR INTRAEPITELIALE PRIN COLORAŢII IMUNOHISTOCHIMICE LA COPIII CU BOALA CELIACĂ

Silvia Ghimpu[1], Laura Bozomitu[1], E. Cîrdei[1], Doina Mihăilă[2], D. Boldureanu[3], D. Moraru[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1. Clinica a III-a Pediatrie
3. Disciplina de Management- Marketing
Spitalul Clinic de Copii "Sf. Maria" Iaşi
2. Laboratorul de Anatomie patologică

EVIDENCE OF INTRAEPITHELIAL LYMPHOCYTES THROUGH IMMUNOCYTOCHEMISTRY STAINS IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE (Abstract) : The purpose of this study is to identify IELs through immunocytochemistry stains for counting infiltration duodenal mucosa with T lymphocytes in children with celiac disease. **Material and method** : It was selected up simptomatology (abdominal pain, anorexia, failure thrive, chronic diarheea), features immunology(positifs tissue transglutaminase antibodies) and considering the histopathologic results (IELs > 30/100 enterocytes, crypt hyperplasia and villous atrophy) we made two groups : first group (13 children with celiac disease of 53 children with celiac disease) and second group (13 children with chronic duodenitis nonspecific). For evidence of intraepithelial lymphocytes T using immunocytochemistry tehnicque (immunohistochemical staining) Envision with antibody anti CD 3 from Dako firme. Corresponding Marsh clasification considering patological IELs > 30/100 enterocytes. Statitics method was used The Student' t test. **Results** : Analyse IELs in two groups our show difference statistics to demonstrate with the Student' t test (t = - 12.237 ; p = 0.003). **Conclusion** : An increase IELs is helpful in recognising early and bordeline, but the finding is not specific. The histopathologic exam remains the gold standard for celiac disease. **Key words** : INTRAEPITHELIAL LYMPHOCYTES, CHRONIC DUODENITIS, ENTEROCYTES

Creşterea limfocitelor intraepiteliale (*LIE*), hiperplazia criptelor şi atrofia vilozitară sunt trei caracteristici morfologice de bază ale bolii celiace.

Scopul lucrării a fost identificarea limfocitelor intraepiteliale prin coloraţie imunohistochimică pentru a cuantifica infiltrarea mucoasei duodenale cu limfocite T la pacienţii cu boală celiacă.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a selectat un lot de 13 copii din cei 53 de copii cu boala celiacă (lotul I) şi un lot martor de 13 copii cu duodenită cronică nespecifică (lotul II) diagnosticaţi în Clinica a III-a Pediatrie a Spitalului Clinic de Urgenţă pentru Copii „Sf. Maria Iaşi " în perioada 01.01.2002- 03.01.2008.

Copiii au fost selectaţi pe baza simptomatologiei (durere abdominală, inapetenţă, falimentul creşterii, diaree cronică), datelor imunologice (anticorpi antitransglutaminaza pozitivi) si rezultatelor histopatologice (*LIE* > 30% enterocite, hiperpazia criptelor, atrofie vilozitară).

Selecţia biopsiilor pentru studiu a fost

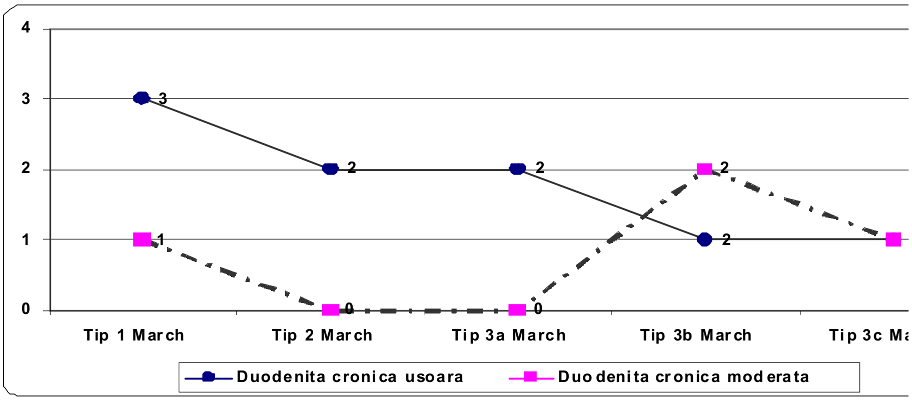


Fig. 1. Distribuţia cazurilor în funcţie de examenul anatomopatologic şi clasificarea Marsh in lotul I

făcută în funcţie de dimensiunea fragmentului duodenal examinat şi orientarea sa pentru a putea evalua înălţimea vilozităţilor şi a procentului de limfocite intraepiteliale (*LIE*).

S-au realizat secţiuni de 4-5 microni la microtomul de parafină care au fost colorate cu hematoxilin eozină. Conform clasificării Marsh s-a considerat patologic un număr de peste 30 limfocite la 100 enterocite în boala celiacă la copil.

Pentru evidenţierea *LIE* s-a folosit tehnica imunohistochimică Envision cu anticorpi anti CD3 de la firma Dako.

Secţiunile astfel colorate au fost examinate la microscopul de cercetare Eclipse 600 cu obiectivul 40 (puterea de marire X400). Stocarea digitală a imaginilor reprezentative a fost facută cu camera digitală DN100, iar acestea au fost prelucrate cu programul Lucia net. Numărarea *LIE* CD3 pozitive a fost realizată pe imaginile prelucrate pe calculator astfel : au fost selectate 10 câmpuri diferite în special vârfurile vilozităţilor, s-au numărat enterocitele şi limfocitele marcate (nucleul maro) şi s-a realizat media aritmetică.

Testul t Student a fost folosit ca metodă statistică.

REZULTATE

a) Simptomele clinice în lotul I au fost reprezentate semnificativ de diareea cronică (92,3%), anorexie(76,92%), durere abdominală (76,92%),greutate mică (46,15%), meteorism (46,15%), abdomen mărit de volum (38,46%), falimentul creşterii (38,46%), vărsături (23,07%), tulburări de comportament (23,07%), defecte ale smalţului dentar (7,69%), iar în lotul II au fost reprezentate semnificativ de inapetenţă(76,92%), durere abdominală (69,23%), diareea cronică (61,53%) greutate mică 38,46%, falimentul creşterii (38,46%), abdomen mărit de volum (23,07%), meteorism 15,38%, vărsături (15,38%), tulburări de comportament (7,69%).

b) De asemenea în ceea ce priveşte examenul anatomopatologic s-au constatat următoarele tipuri de modificări :

- în lotul I au predominat leziunile de duodenită cronică uşoară(69,23%) comparativ cu leziunile de duodenită cronică moderată(30,76%).
- în lotul II au predominat leziunile de duodenită cronică uşoară (76,92%) comparativ cu leziunile de duodenită cronică moderată (23,07%).

În lotul I în funcţie de clasificarea Marsh s-au diferenţiat 4 cazuri Marsh I (30,7%), 2 cazuri Marsh II (15,38%), 7 cazuri Marsh III (53,84%).Analiza celor 7 cazuri Marsh tip 3 a relevat atrofie parţială a vilozităţilor intestinale la 2 cazuri (28,57%), atrofie subtotală la 4 cazuri (57,14%), atrofie totală la 1 caz (14,28 %) (fig.1).

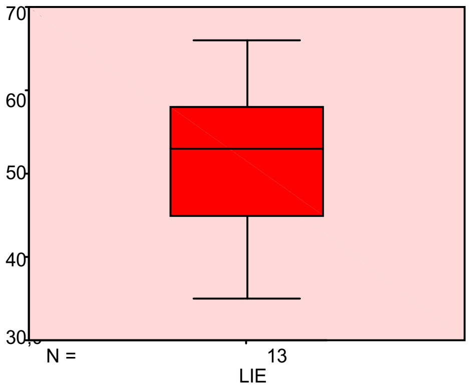


Fig. 2. Graficul box-plot pentru valoarea LIE în lotul I

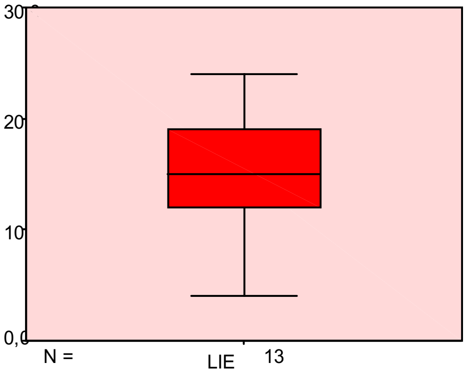


Fig. 3. Graficul box-plot pentru valoarea LIE în lotul II

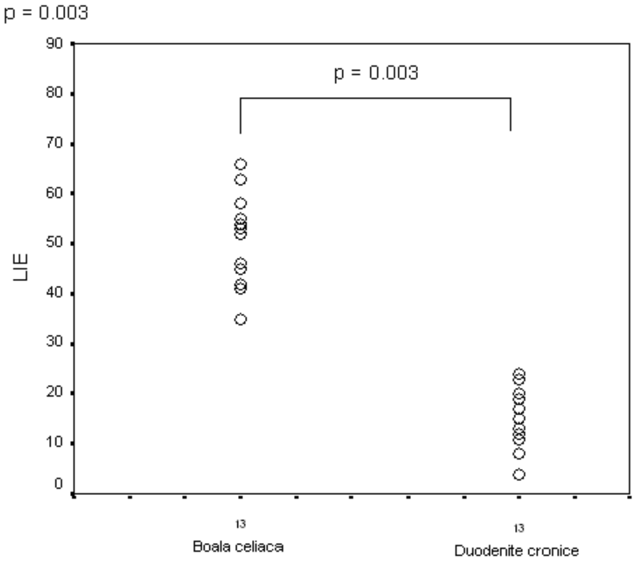


Fig. 4. Corelaţia între LIE la cele 2 loturi

c)Analiza statistică a *LIE* marcate CD3 în cele două loturi ne arată existenţa unor diferenţe statistice, demonstrate cu ajutorul Testului statistic Student (t = - 12,237; p = 0,003).

În lotul I valoarea media a limfocitelor marcate CD3 a fost de 51,38 *LIE*/100 enterocite, valoarea minimă de 35 *LIE*/100 enterocite şi valoarea maximă de 66 *LIE*/100 enterocite (fig. 2). În lotul II , valoarea media a limfocitelor este de 14,85 *LIE*/100 enterocite, valoarea minimă de 4 LIE/100 enterocite şi valoarea maximă de 24 *LIE/* 100 enterocite (fig. 3).

Cu toate acestea analiza *LIE* marcate CD3 pe cele două loturi ne arată existenţa unor diferenţe statistice, demonstrate cu ajutorul testului statistic Student (t = - 12,237; p = 0,003) (fig. 4).

De asemenea cu ajutorul Laboratorului de anatomie patologică s-au selectat câteva imagini cu *LIE* marcate CD3 la copiii cu boală celiacă (fig. 5, 6).

Dintre dificultăţile întâlnite în interpre-

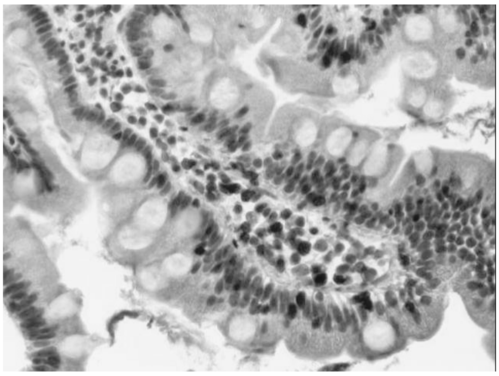


Fig. 5. Imunomarcajul LIE CD3 ×200

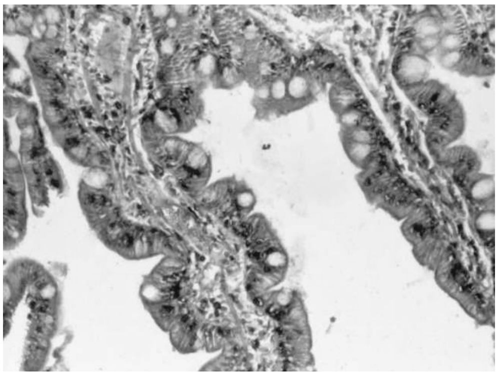


Fig. 6. Imunomarcajul LIE peste 30 CD3x100

tarea rezultatelor au fost secţiunile supracolorate în care nu au putut fi diferenţiate *LIE* de enterocitele normale sau secţiunile prea mici care nu au permis selectarea a cel putin 10 câmpuri de studiu. Aceste cazuri au fost scoase din studiu.

DISCUŢII

Boala celiacă este o enteropatie mediată imun care apare ca urmare a ingestiei de cereale ce conţin gluten (proteine din grâu, secară şi orz)la persoanele cu predispoziţie genetică (1,2).

Epiteliul de suprafaţă al intestinului subţire este format din două tipuri de celule : enterocite si celule caliciforme cu rol în digestie şi absorbţie, iar printre acestea se pot observa în mod normal limfocite în proporţie de până la 30 la 100 de enterocite.

Se pare că *LIE* prezintă trasături unice care le diferenţiază de limfocitele prezente în lamina propria sau în alte structuri (3,4). Funcţia *LIE* este necunoscută, dar totuşi aceste celule reprezintă un conflict constant între sistemul imun al mucoasei şi numărul uriaş de antigene străine prezente în lumenul intestinal. De asemenea, s-a văzut abilitatea *LIE* de a răspunde la un număr limitat de antigene şi răspunsul la stress, aceasta denotă controlul răspunsului imun la unele antigene cu prezervarea selectivă a permeabilităţii intestinale. De asemenea rolul *LIE* în patogeneza răspunsului la gluten cu privire la boala celiacă a fost bine studiat ani la rând (5).

Spectrul enteropatiei gluten sensibile constă în modificări progresive ale mucoasei intestinale care au fost clasificate în 4 tipuri de către Marsh Michael (6). Tipul Marsh 1 constă în inflamaţia mucoasei caracterizată prin creştera densităţii LIE, dar cu păstrarea arhitecturii criptelor şi vilozităţilor. Tipul 2 se caracterizează prin hiperplazia criptelor şi creştera densităţii LIE. În tipul 3 există hiperplazia criptelor şi creştera densităţii LIE asociată cu atrofie parţială, subtotală sau totală a vilozităţilor intestinale. Tipul 3 este în general tipul care stă la baza diagnosticului de boala celiacă (7). În tipurile 1 si 2 din clasificarea MARSH anatomopatologul se bazează pe creşterea densităţii *LIE* considerându-le drept marker definitoriu în boala celiacă în corelaţie cu datele clinice si imunologice (anticorpii din ser)(8,9,10).

Enteropatia gluten sensibilă se poate observa în pricipal în porţiunea proximală a intestinului subţire. Iniţial biopsia de elecţie era realizată la nivelul jejunului, dar s-a demonstrat că şi biopsia duodenală indică aceleaşi modificări specifice bolii celiace.

Demonstrarea enteropatiei gluten sensibile la indivizii cu predispoziţie genetică nu necesită numai decât prezenţa atrofiei vilozitare (10,11,12). O creştere a LIE este de ajutor în recunoaşterea precoce a formei silenţioase, dar nu este o caracteristică specifică (3,13).

CONCLUZII

LIE prezintă trasături unice care le diferenţiază de limfocitele prezente în lamina propria sau in alte structuri. Imunomarcajul cu ajutorul CD3 a identificat corect numărul LIE. Creşterea numărului de LIE are un rol important în recunoaşterea precoce a formei silenţioase de boală celiacă, dar nu este o caracteristică specifică. Examenul anatomopatologic rămâne "gold" standardul de diagnostic.

BIBLIOGRAFIE

1. Fassano A., Celiac Disease – How to Handle a Clinical Chameleon, *N Engl J Med*, 2003, 348 : 2568-2570.
2. Mäki M., Mustalahti K., Kokkonen J., Kumala P. et al, Prevalence of Celiac Disease among Children in Finlanda, , *N Engl J Med*, 2003, 348 : 2517-2524.
3. Collin P., Wahab J P., Murray J A., Intraepithelial lymphocytes and celiac disease, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*,2005, 19(3) : 341-350
4. Spencer J., Isaacson PG., MacDonald TT. Et al, Gamma/delta T cells and diagnosis of celiac disease, *Clin Exp Immunol* 1991, 85 : 109-113
5. Sollid LM., Intraepithelial lymphocytes in celiac disease : license to kill revealed, *Immunity* 2004, 21 : 303-304
6. Marsh MN., Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine.A molecular and immunobiologic approach to spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"), *Gastroenterol,* 1992, 102 : 330-354.
7. Walker - Smith JA, Guandalini S, Schmitz J et al, Revised criteria for diagnosis of celiac disease, *Arch Dis Child* 1990, 65 : 909-911.
8. F. Biagi, O. Luinetti, J. Campanella, C. Klersy et al, Intraepithelial lymphocytes in the villous tip : do they indicate potential celiac disease ?, J Clin Pathol 2004,57,835-839.
9. Mahadeva S., Wyatt JI& Howdle PD. Is a raised intraepithelial lymphocyte count with normal duodenal architecture clinically relevant ? *J Clin Pathol 2002* ; 55 : 424-428.
10. Järvinen TT, Collin P, Rasmussen M et al. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early – stage celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2004 ; 39(5) : 428-433..
11. Kaukinen K, Mäki M, Partanen J et al.Celiac disease without villous atrophy.Revision of criteria called for. *Dig Dis Sci* 2001 ; 46 : 879-887.
12. Hayat M, Cairns A, Dixon MF et al. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum : what is normal ? *J Clin Pathol* 2002 ; 55 : 393-394.
13. Kakar S, Nehra V, Murray JA et al. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal architecture.*Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 2027-2033.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE **ARTICOLE ORIGINALE**

ANTIOXIDANT ACTIVITY IN RAT MODELS OF NOCICEPTIVE STRESS

Ioana Păduraru[1], Ofelia Păduraru[1], G. Manolidis[2], W. Bild[2], I. Haulică[2]
"Gr.T. Popa" University of Medicine of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Pharmacy
1. Department of Biochemistry
School of Medicine
2. Department of Physiology

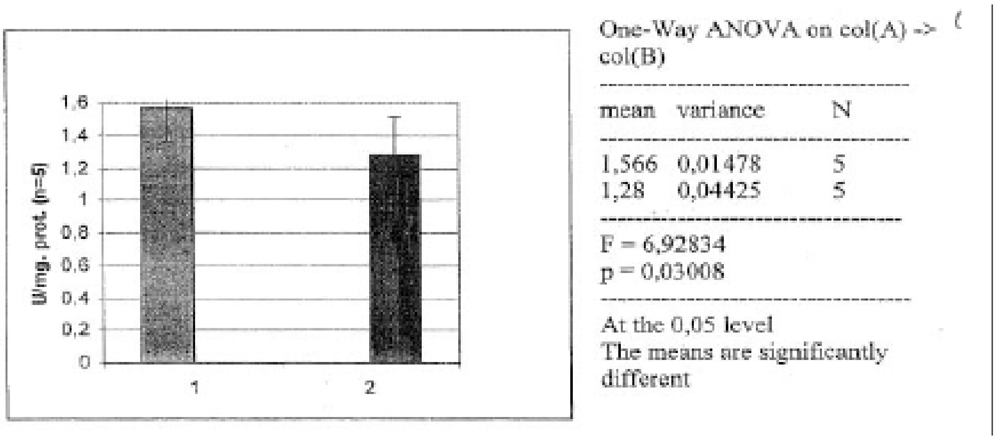
ANTIOXIDANT ACTIVITY IN RAT MODELS OF NOCICEPTIVE STRESS (Abstract): Pain is an important problem and has been the subject of many studies in recent years. **Material and method**: The present study has investigated the response of the antioxidant defense systems in contention stress, which mimics nociceptive stress. Contention stress was made by fixing the rat, Whistar rase, on an operating table for thirty minutes in a specific position: lied on and with his paws tided. The determinations evaluate the levels of oxidative stress markers like reduced glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA) and the levels of the protecting enzymes against of free radicals in brain. **Results**: After the application of contention stress, GSH level increased insignificantly, while MDA level increased significantly compared with the normal animals. These have demonstrated that in our model of nociceptive stress actioned the mechanisms of membrane lipid peroxidation. The activity of the antioxidant enzymes GSH, GPX and sod decreased at the stressed animal lot compared with the normal lot. This experiment has revealed that in our model of nociception stress, many reactive oxygen species (ROS) were generated, which reduced the enzymatic defense mechanisms and activated lipid peroxidation mechanisms. **Key words**: PAIN, ANTIOXIDANT ENZYMES, LIPID PEROXIDATION

The reactive oxygen species (ROS) have been implicated in many degenerative neurological conditions such as Alzheimer disease, Parkinson disease, amyotrophic lateral sclerosis and other brain dysfunctions ranging from brain injury to aging (1). In addition, the oxidative stress is an important determinant of degenerative and painful pathological conditions in peripheral nerve fibers (2). Most of these studies emphasize oxidative stress, induced cell death or degeneration; it still exists the possibility that neurons that are less severely stressed survive but they become dysfunctional and produce pain.

It is well known the mechanism of chronic or persistent pain (such as pain associated with inflammation or nerve injury) are different from those of acute pain (nociceptive pain) (3). In acute pain, noxious stimuli are detected by nociceptors and the information is transmitted to the brain. Persistent pain involves the maintenance of peripheral and/or sensitization which is manifested by nociceptors so that they not only respond more vigorously to a suprathreshold stimulus but also the threshold needed for response is lowered.

The oxidative stress, imbalanced between the pro-oxidative and antioxidative defense system, is an important pathophysiological mechanism involved in the nociceptive process.

The present study has investigated the



```
One-Way ANOVA on col(A) -> (
col(B)
------------------------------------
mean   variance      N
------------------------------------
1,566  0,01478       5
1,28   0,04425       5
------------------------------------
F = 6,92834
p = 0,03008
------------------------------------
At the 0,05 level
The means are significantly
different
```

1- Normal lot
2- Stressed lot

Fig. 1. The variation of the SOD activity in cortex brain after 30‘ of contention stress

response of the antioxidant defense systems in contention stress, which mimics nociceptive stress.

MATERIAL AND METHODS

Experimental protocol for the induction of nociceptive contention stress

We used Wistar adult male rats of 270--300 g weight. The animals were maintained in the same conditions of habitate (temperature of 21°C±2°C) and received water and food ad libitum. The animals were immobilized for thirty minutes on an operation table in dorsal decubit position with the superior and inferior paws tied to pylons situated on the board of the table so that the animal could not get free. After that the animals were sacrificed by decapitation and after removing the scalp from cephalic extremity the brain was extracted. The cerebral cortex separated from cerebral parenchyma was homogenized with an Elvehjem-Potter homogenizator device. The prepared suspension in proportion 1 : 10 in Natrium chloride 0,154 M and centrifuged at 3000 rpm in order to separate the cellular detrituses constitues the biological material used in our research. All the experimental procedures were realized at 0-4°C. Also the experiments were performed according regulations specified by the international normes regarding studies on animals.

All the reactives are chemically pure and were procurated from Sigma and Fluka. For the measurements we used a Jasco spectrophotometer device.

The biochemical experimental protocol

It involves - the determination of the parameters of oxidative stress :

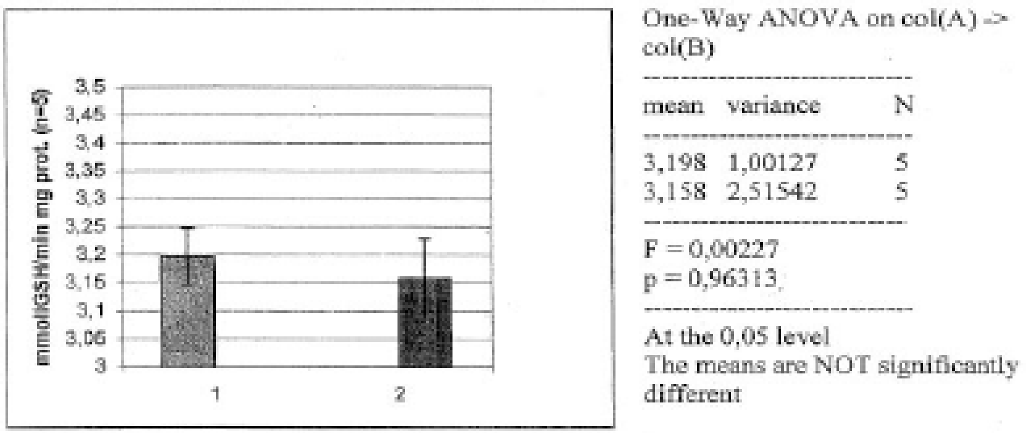
- nonenzymatic parameters
- reduced glutathione(GSH),
- malondialdehyde(MDA)
- enzymatic parameters like :
- superoxide dismutase(SOD),
- glutathione peroxidase(GPx).

Superoxide dismutase (SOD)[EC-1.15.1.1], was determined by the Minami method which consists in nitroblue tetrazolium (NBT) reduction to blue formazan by superoxide. The enzymatic activity was given in U/mg prot. (4).

Glutathione peroxidase (GPX)-[EC 1.11.1.9] was assayed following the Gross and Beutler procedure based on the spectrophotometric evaluation of glutathione

Oxidation (5) GPX activity was expressed in μg/min/mg prot.

Reduced glutathione (GSH) was estima-



```
One-Way ANOVA on col(A) ->
col(B)
----------------------------
mean   variance        N
----------------------------
3,198  1,00127         5
3,158  2,51542         5
----------------------------
F = 0,00227
p = 0,96313
----------------------------
At the 0,05 level
The means are NOT significantly
different
```

1- normal lot
2- stressed lot

Fig. 2. The variation of the GPx activity in cortex brain after 30‘ of contention stress

ted according to the Beutler method. GSH reduces 5.5-dithio-bis-nitrobenzoic acid 0.01 M to 2-nitrothiobenzoic acid, an adduct that absorbs light at $\lambda = 412$ nm. The amount of GSH was evaluated by plotting the results against a standard curve calculated for GSH standards. GSH was expressed in µg/mg protein.

Malondialdehyde(MDA), a hallmark of lipid peroxidation, was assessed according to the Buege and Aust method (6). The MDA levels were expressed in nmol per mg protein. The determination is based on color reaction between MDA and tiobarbituric acid. It results a pink compound with maximum absorption at $\lambda = 532$ nm. Lowry method was used for proteins determination (7).

RESULTS AND DISCUTIONS

During the last several years, accumulated data have suggested that reactive oxygen species (ROS) plays an important role in a variety of types of persistent pain.

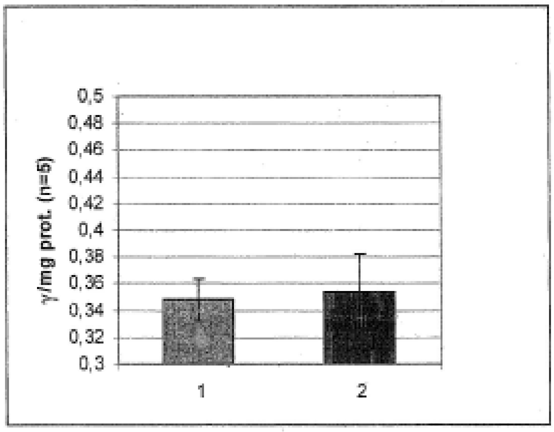
Recently, Wang et al. have reported that superoxide, a type of ROS, mediates pain that accompanies inflammation. Their experimental results indicate that an application of a synthetic compound that mimics the enzymatic function of superoxide dismutase, prevents development of inflammation and hyperalgesia after injection of an inflammatory agent into the rat paw. These results suggest that superoxide participates in the nociceptive signaling cascade and in nociceptor sensitization.

Superoxide dismutase is the enzyme responsible of dismutation of superoxide anion radical. The results obtained on the nociceptive model created by us, suggests a semnificative statistical diminution of the enzyme activity from cortex brain, which may explain the generation of a great amount of nitric oxide (NO), process that was also highlighted by Manolidis Giorgios (8).

In these conditions superoxide accumulates and high concentration of that compound combines with nitric oxide to form peroxynitrite, which inhibits the catalytic function of SOD by nitrating the enzyme.

Also, like SOD, after generating a nociceptive stress for thirty minutes, GPx shows a slightly diminution at the stressed lots of animals, facts in accordance with the data from literature (9,10).

This diminution probably has the same cause : protein nitrosilation which determines us to suggest that the contention stress and generally nociceptive stress produce free radicals which affects the nitrate metabo-

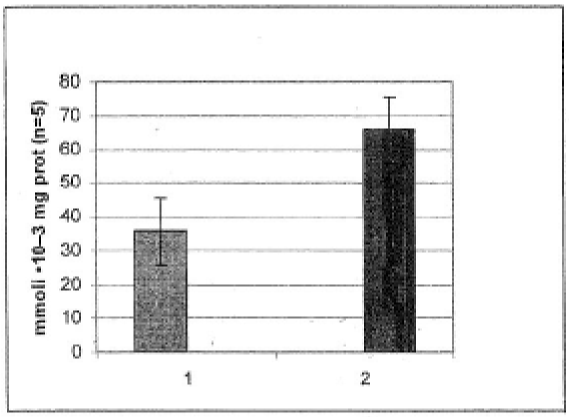


```
One-Way ANOVA on col(A)
-> col(B)
mean   variance     N

0.348  0,00497      5
0,354  0,00133      5
---------------------------
F = 0,02857
p = 0,869
---------------------------
At the 0,05 level
The means are NOT
significantly different
```

1 – normal lot
2- stressed lot

Fig. 3. The variation of the GSH level in cortex brain after 30‘ of contention stress



```
One-Way ANOVA on col(A) ->
col(B)
-------------------------------
mean   variance        N
-------------------------------
35,594 207,35588       5
65,482 386,54187       5
-------------------------------
F = 7,52059
p = 0,02536
-------------------------------
At the 0,05 level
The means are significantly
different
```

1- ı
2- stressed lot

Fig. 4. The variation of the MDA level in cortex brain after 30‘ of contention stress

lism and the appearance of nitric oxide free radicals.

GSH, the principal brain antioxidant, presented statistic insignificant variations between the stressed lots of rats and the normal lot.

The possible cause of the increased GSH might be the induction of the synthesis systems of that compound, as a mechanism of defense and protection of cellular and subcellular membranes as a consequence of overproduction of free radicals.

MDA is one of the final products of polyunsaturated fatty acid peroxidation and represents, in spite of its reduced specificity, a marker which defines the amplitude of lipid peroxidation. MDA presents a significantly increase in the stressed animal cortex brain.

The significantly increase of MDA at the stressed rats by contention suggests the nociceptive stress is a powerful activator of the generating mechanisms of the oxygen and nitric oxide free radicals, which stimulate the lipids peroxidation, destruction of the membranes and protein nitrozilation which ends with the loss of their functions.

CONCLUSIONS

The results of the biochemical determinations clearly indicate that the nociceptive stress obtained by contention produce modifications at the level of the central nervous system of the oxidative type (lipoperoxidation) and alter the enzymatic and non-enzymatic systems of antioxidant defense.

REFERENCES

1. Jenner P. Oxidative damage in neurodegenerative disease. *Lancet* 1994 ; 344 : 796-798.
2. Wagner R, Heckman HM, Myers RR. Wallerian degeneration and hyperalgesia after peripheral nerve injury are glutathione-dependent. *Pain* 1998 ; 77 : 173-179.
3. Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Prec Nat Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 7723–7730.
4. Minami M, Yoshikawa H. A simplified assay method of superoxide dismutase activity for clinical use. *Clinica Chemical Act* 1979 ; 92 : 337-342.
5. Olinescu R, Niţă S. Influence of hem proteins on GPx activity. *Rev Rom Biochim J* 1972 ; 2 : 119-129.
6. Beuge JA, Aust SD. Diabetic heart and kidney exhibit increased resistance to lipid peroxidation. *Biochem Biophys Acta* 1990 ; 1047 : 63-69.
7. Lowry OH, Rosenbrough HJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with Folin phenol reagent. J Biol Chem 1951 ; 193 : 203-275.
8. Manolidis G. Researches regarding the role of radical species of nitric oxide in the modulation of painful sensitivity. Teză de doctorat, Iaşi, 2005.
9. Rodriguez-Capote K, Caspedes E, Arencibia R, Gonzales-Hoyuela M. Indicators of oxidative stress in aging rat brain. The effect of nerve growth factor. *Rev Neurol* 1998 ; 27 (157) : 494-500.
10. Wang ZQ, Porreca F, Cuzzocrea S et al. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2004 ; 309 : 869-878.

NOUTĂŢI

UTILIZAREA TERAPIEI GENICE IN TRATAMENTUL IMUNODEFICIENŢEI DATORATE DEFICITULUI DE ADENOZIN DEAMINAZĂ

Deficitul de adenozin deaminază (ADA) este o formă de imunodeficienţă severă cu transmitere autosomal recesivă. Studiul de faţă demonstrează că tratamentul imunodeficienţei datorate deficitului de ADA prin chimioterapie non-mieloablativă, urmată de infuzia de celule stem autologe hematopoetice s-a soldat cu rezultate foarte bune, fără a se înregistra efecte adverse pe perioada de urmărire (cu o mediană de patru ani). Din cei zece pacienţi care au fost trataţi, la nouă s-a obţinut o restaurare a funcţiei imune şi protecţie împotriva infecţiei. Menţinerea expresiei ADA în celulele hematopoetice permite detoxifierea metaboliţilor purinelor şi îmbunătăţirea stării pacienţilor. Protocolul utilizat, în contrast cu cele descrise anterior, a permis obţinerea unor rezultate excelente, fără complicaţii serioase, ca de exemplu rejetul grefei. Rezultatele obţinute cu terapia genică non-mieloablativă este o opţiune ce trebuie a fi luată în consideraţie. In combinaţie cu măsuri complementare, acest tratament poate fi utilizat şi în alte afecţiuni congenitale ale sistemului hematopoetic (Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase Deficiency. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 447-458).

Elena Cojocaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE **ARTICOLE ORIGINALE**

RECEPTORI HORMONALI ŞI MARKERI ÎN HIPERPLAZII ENDOMETRIALE. CERCETĂRI IMUNOHISTOCHIMICE

Alexandra Pangal[1], Raluca Balan[2], C. Cotuţiu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic Obstetrică Ginecologie "Cuza Vodă" Iaşi
1. Clinica I Obstetrică Ginecologie
2. Disciplina Histologie

HORMON RECEPTORS AND MARKERS IN ENDOMETRIAL HYPERPLASIAS. IMMUNOHISTOCHEMICAL RESEARCHES (Abstract). Endometrial hyperplasia is a proliferation of the endometrium with increased number of glandes and the change of the gland-stroma ratio. By histopathological examination is now accepted the WHO classification. Atypical hyperplasia is accepted to be a precursor for endometrioid carcinomas. In order to find some prognostic elements, immunohistochemical reactivity of hormon receptors and markers in endometrial hyperplasia, was performed. **Material and methods**: From 162 cases of HE, 32 cases were selected for immunohistochemical investigations. Avidine-biotine-peroxidase method was used for revealing estrogenic and progesteronic receptors (ER, PGR) and Ki67 and EGF factors. **Results**: The immun reactivity for ER and PGR increase in parallel with the complexity of glandular morphological changes. Ki67 demonstrated a strong immuno reactivity together with EGF in atipical hyperplasias. **Conclusions**: The diagnosis of HE can be made by histopathological examinations. The immunohistochemistry aids for the prognosis, in order to establish the best treatement. **Key words**: ENDOMETRIAL HYPERPLASIA, PROLIFERATION MARKER, PTEN, ESTROGEN RECEPTOR, PROGESTERON RECEPTOR

Hiperplaziile endometriale sunt leziuni proliferative benigne ale endometrului, caracterizate prin creşterea numărului de glande şi modificarea formei, dimensiunilor acestora şi a raportului glande/stromă, rezultând un aspect diferit din punct de vedere morfologic faţă de endometrul proliferativ din cadrul ciclului endometrial fiziologic (1, 2).

Organizaţia Mondială a Sănătăţii a clasificat hiperplaziile endometriale în simple şi complexe, pe criterii histoarhitectonice şi în non-atipice şi atipice, pe criterii citologice, rezultând astfel patru tipuri (3).

Din punct de vedere practic, hiperplazia complexă atipică, reprezintă un factor de risc major cu potenţial de evoluţie spre carcinom (în proporţie de peste 20%) (4).

Diagnosticul corect impune examen histopatologic în vederea orientării atitudinii terapeutice. Pentru o mai corectă apreciere a prognosticului în evoluţia unei hiperplazii endometriale, am efectuat un studiu imunohistochimic, pe cazuri diagnosticate clinic, paraclinic şi histopatologic la Spitalul Clinic de Obstetrică şi Ginecologie „Cuza Vodă" Iaşi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Dintr-un lot de 160 cazuri au fost selecţionate, pe baza aspectelor histopatologice obţinute pe biopsii de endometru prelucrate la parafină şi colorate cu HE, 32 cazuri, care au prezentat aspecte caracteristice pentru cele patru forme de hiper-

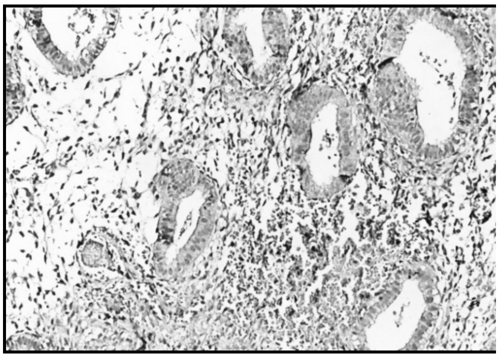


Fig. 1. Hiperplazie endometrială simplă. Imunoreactivitate E_2R 30%.

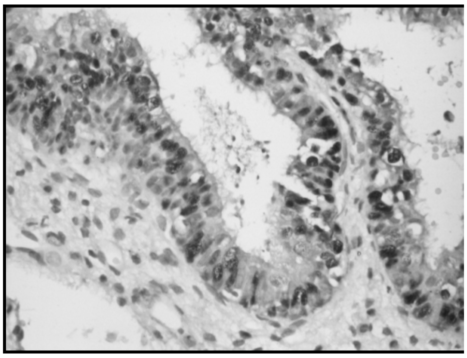


Fig. 2. Hiperplazie endometrială complexă. Imunoreactivitate E_2R 60%.

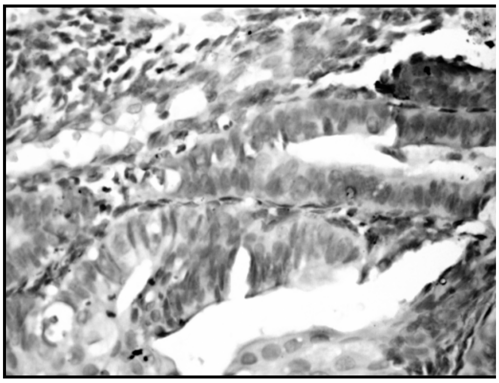


Fig. 3. Hiperplazie endometrială complexă atipică. Imunoreactivitate E_2R 40%.

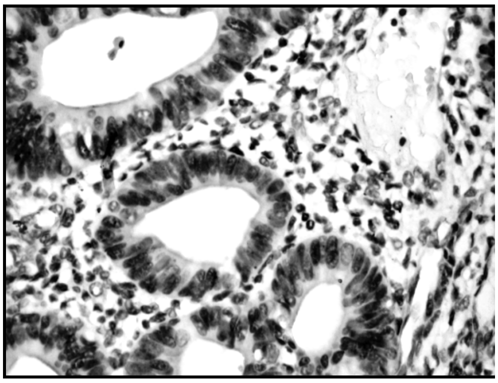


Fig. 4. Hiperplazie endometrială complexă. Imunoreactivitate PGR 50%.

plazii endometriale.

Investigaţia imunohistochimică s-a făcut prin tehnica în trei faze cu avidină-biotină-peroxidază, utilizându-se anticorpii anti E2R şi PgR (produşi de DAKO®) în vederea evidenţierii receptorilor estrogenici şi progesteronici.

A mai fost explorată expresia factorului de creştere epidermic (EGF), ţinând cont că acesta mediază acţiunea mitogenică a estrogenilor, promovând trecerea celulei din faza G_0 în faza G_1. S-a utilizat anticorpul anti EGF (DAKO®).

Pentru aprecierea intensităţii proliferării, s-a folosit evidenţierea anticorpului anti Ki-67 (Clone NIB-1) care se fixează pe antigenul Ki-67, proteină neexprimată în faza G_0 a ciclului celular.

Imunoreactivitatea a fost exprimată printr-un indice procentual (prezenţa reacţiei pozitive nucleare la 100 celule numărate).

REZULTATE

Receptorii pentru hormonii sexuali au apărut ca fine granulaţii intranucleare la nivelul celulelor glandulare şi a celor stromale, în procentaje diferite, de la caz la caz.

Astfel, receptorii estrogenici E_2R au fost cuantificaţi pozitivi, în valori de 30-40%, în hiperplaziile simple, fără atipii (fig. 1). În cazurile de hiperplazii complexe fără atipii, s-a putut remarca o creştere a pozitivităţii între 50-70% (fig. 2).

Cazurile de hiperplazie complexă ati-

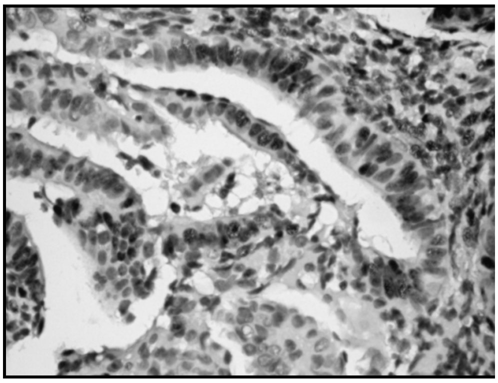


Fig. 5. Hiperplazie endometrială complexă atipică. Imunoreactivitate PGR 50%.

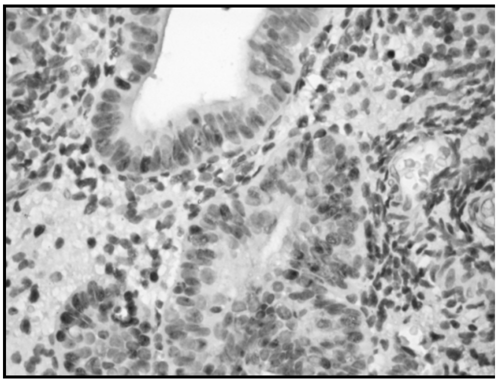


Fig. 6. Hiperplazie endometrială simplă. Imunoreactivitate Ki67 25%.

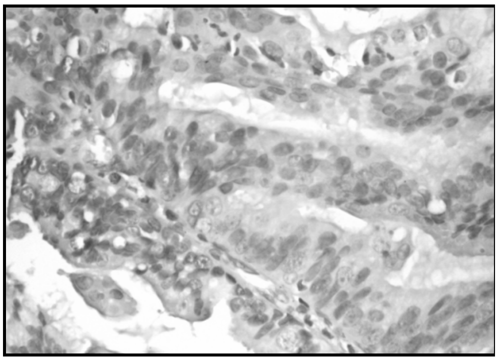


Fig. 7. Hiperplazie endometrială complexă fără atipii. Imunoreactivitate Ki67 15%.

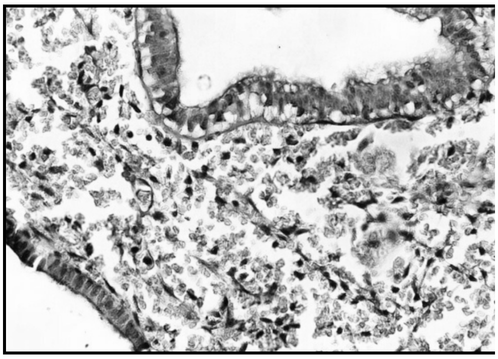


Fig. 8. Hiperplazie endometrială complexă atipică. Imunoreactivitate EGF 25%.

pică, au prezentat valori cuantificabile, dar mai mici decât formele complexe fără atipii (fig. 3).

Receptorii progesteronici au prezentat un aspect mai compact la nivelul nucleilor ; imunoreactivitatea nucleară având valori între 40-60%, fără mari diferenţe între formele simple şi complexe (fig. 4).

Spre deosebire de receptorii estrogenici, la receptorii progesteronici s-a remarcat cam aceeaşi intensitate şi în cazurile atipice (fig. 5).

Markerul de proliferare Ki 67 a prezentat o imunoreactivitate nucleară pozitivă de 25%, într-un caz cu hiperplazie simplă cu atipii (fig. 6), în timp ce în cazuri de hiperplazie simplă şi complexă fără atipii, imunoreactivitatea nucleară a fost de 10-15%, considerată negativă (fig. 7).

În ceea ce priveşte EGF, în cazurile de hiperplazii simple sau complexe fără atipii, imunoreactivitatea a fost în jur de 15%, în timp ce în cazurile de hiperplazie complexă cu atipii, imunoreactivitatea a fost peste 25% (fig. 8).

DISCUŢII

Endometrul reprezintă o structură particulară care în perioada reproductivă, prezintă în mod periodic un proces de proliferare, diferenţiere, degenerare şi regenerare, care caracterizează ciclul endometrial. Acest proces complex este controlat de axa hipotalamo-hipofizo-ovariană, care asigură echilibrul necesar menţinerii histofiziologiei corecte a endometrului. În acest proces, hormonii steroizi ocupă un loc important; astfel, estrogenii stimulează sinteza E_2R şi PGR, în timp ce progesteronul inhibă sinteza E_2R (5).

Hormonii steroizi acţionează prin intermediul receptorilor nucleari specifici din celulele endometriale şi stromale, care prezintă o mare afinitate faţă de hormonii ovarieni.

S-a evidenţiat de asemenea, că efectul mitogenic al estrogenului rezultă datorită unei potenţări de către EGF, prezent în special în celulele endometriale, mai puţin în cele stromale şi cel puţin parţial sintetizat de către acestea. Dereglări ale acestui mecanism complex pot genera modificări de tip hiperplazic la nivelul endometrului (6, 7).

În studiul nostru, E_2R a prezentat imunoreactivitate în toate cazurile, intensitatea acesteia crescând în paralel, cu gradul de complexitate al HE. Aproximativ aceeaşi imunoreactivitate, cu aceleaşi variaţii de intensitate, s-a constatat şi în evidenţierea PGR.

În concordanţă cu unele date din literatură, nu am putut surprinde diferenţe semnificative între formele simple şi cele atipice.

Există date care menţionează, pe baza unor cercetări cantitative (pe omogenate de ţesut endometrial), chiar o scădere a receptorilor steroizi în hiperplaziile atipice (8).

Se poate aprecia în baza observaţiilor efectuate, că estrogenii stimulează sinteza receptorilor, în timp ce progesteronul induce o scădere a sintezei E_2R. Considerăm că prin acest mecanism, o creştere a nivelului producţiei de estrogeni ovarieni, sau administrarea de estrogeni exogeni, care au ca rezultat creşterea sintezei de E_2R, reprezintă o cauză a unei proliferări exagerate endometriale.

Imunoreactivitatea observată în cercetarea efectuată a EGF, atestă o creştere a sintezei acestui factor de creştere de tip polipeptidic la nivelul celulelor glandulare şi stromale endometriale. Această creştere s-a dovedit a fi determinată de hormonii ovarieni (9).

Pe baza observaţiilor, în corelaţie cu unele date din literatură, considerăm că EGF are un rol important în mecanismele care conduc spre instalarea HE.

Apariţia atipiilor şi evoluţia spre malignitate este probabil datorită altor factori cum ar fi mutaţia genei supresoare tumorale PTEN implicată în controlul proliferării diferenţierii şi apoptozei (10, 11).

Ki67 este un marker de proliferare, prezent în celule, în cadrul ciclului celular, exceptând faza G_0; el este o proteină nucleară nonhistonică, care apare pozitiv, prin tehnicile imunohistochimice, în fazele proliferative ale ciclului endometrial şi prezintă un paralelism cu indicele mitotic evidenţiat prin timidină tritiată (12).

Rezultatele noastre referitoare la receptorul Ki67 confirmă date din literatură, observând o imunoreactivitate crescută în cazul hiperplaziilor complexe, spre deosebire de imunoreactivitatea receptorilor estrogenici: formele atipice însă, evidenţiază o creştere importantă a markerilor Ki67. Acest marker ar putea fi utilizat ca un element de prognostic în evoluţia unui caz de HE (13).

CONCLUZII

Se poate aprecia că hiperplaziile endometriale au ca principal factor în geneza lor, estrogeni ovarieni sau exogeni, într-o primă etapă caracterizată prin proliferare. Într-o a doua etapă intervin factori carcinogeni cum ar fi genele PTEN şi/sau PIK3CA. Intensitatea imunoreactivităţii receptorilor estrogenici poate servi ca un element în evaluarea evoluţiei unei hiperplazii endometriale înspre complexitate. Apariţia imunoreactivităţii crescute a markerilor de proliferare, sunt utili în aprecierea prognosticului de posibilă evoluţie spre malignizare. Considerăm indispensabil examenul histopatologic în stabilirea diagnosticului HE iar examenul imunohistochimic, ca adjuvant şi util, deoarece oferă unele criterii de prognostic şi deci de indicaţii terapeutice.

BIBLIOGRAFIE

1. Hammond R, Johnson J. Endometrial hyperplasia. *Current Obstetrics &Gynaecology*. 2004 ; 56 : 99-103.
2. Michael T, Mazur, MD. Endometrial hyperplasia/adenocarcinoma. A conventional approach. *Annals of Diagnostic Pathology* 2005 ; 9 : 174-181.
3. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. Uterine corpus. In : *World Health Organisation : Histological Typing of Female Genital Tract Tumors*. New York ; Springer--Verlag, 1994, 13-31.
4. Widra EA, Dunton CJ, McHugh M, et al. Endometrial hyperplasia and the risc of carcinoma. *Int J Gynaecol Cancer* 1995 ; 5 : 233-5.
5. Tseng L. Physiologic changes in binding and metabolism of estradiol and progesterone inhumanendometrium during the menstrual cycle. *Obstet Gynecol Ann* 1979, 8 : 1-7.
6. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS. Immunohistochemical analysis of human estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 ; 67 : 334-340.
7. Taketani Y, Masahiko M. Evidence for direct regulation of epidermal growth factor receptors by steroid hormones in human endometrial cells. *Human Reprod* 1991 ; 6 : 1365-1369.
8. Chakraborty S, Churana N. Endometrial hormone receptors in women with dysfunctional uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2005 ; 272 : 17-22.
9. Kurman RJ. Precursor lesions of endometrial carcinoma. In : *Blaunstein's Pathology of the Femal Genital Tract*. Berlin : Ed. Springer-Verlag. 2002, 467-493.
10. Kapucuoglu N, Aktepe F, Kaya H, Bircan S, Karahn N, Ciriş M. Immunohistochemical expression of PTEN in normal, hyperplastic and malignant endometrium and its correlationwith hormone receptors, bcl-2, bax, and apoptotic index. *Pathol Res Pract* 2007, 203 : 153-162
11. Hayes MP, Wang H, Espinal-Witter R et al. PIK3CA and PTEN Matations in Uterine Endometrioid Carcinoma and Complex Atypical Hyperplasia *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 (20) : 5932-5935.
12. Ioachin E. Immunohistochemical tumor markers in endometrial carcinoma. *Eur J Ginaecol Oncol* 2005 ; 26 (4) : 363-371.
13. Horns L-C, Meinel A, Handzel R, Einenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. An update. *Ann Diagn Pathol* 2007 ; 11 : 297-311.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE **ARTICOLE ORIGINALE**

VEGF EXPRESSION IN DOG MASTOCYTOMA

O. Mederle[1], Narcisa Mederle[2], Elena Viorica Bocan[1], Raluca Ceauşu[1], M. Raica[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "V. Babeş" Timişoara
Facultatea de Medicină
1. Catedra de Histologie şi Citologie
Facultatea de Medicină Veterinară Timişoara
2. Catedra de Parazitologie

VEGF EXPRESSION IN DOG MASTOCYTOMA (Abstract): The biologic behavior of mastocytomas is highly variable; some tumors have a benign behavior, whereas others exhibit aggressive growth and metastasis. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a major regulator of angiogenesis and a potential autocrine growth factor for neoplastic cells in various malignancies. **Material and method**: In the present study, we have investigated expression of VEGF in cutaneous tumor from a dog and combined immunohistochemical expression of VEGF with mast cell tryptase, CD117 and vimentin. **Results**: Tumor cells were positive for VEGF, and inflammatory cells were negative. VEGF expression was found in tumor cells as a heterogeneous positive reaction, with cytoplasmic pattern and moderate to strong in intensity. Arrangement of tumor cells was in clusters, in deepest part, close to the proliferation front. The dog died 5 month from the diagnosis, and our observation suggest that VEGF secretion by tumor cells correlates with unfavorable prognosis. **Key words**: DOG, MASTOCYTOMA, VEGF, ANTIBODY PANEL

The cutaneous mastocytoma is a common tumor in canine and feline species and are well characterized histopatologically. Most mastocytomas arise from the dermis and subcutaneous tissues. The biologic behavior of mastocytomas is highly variable; some tumors have a benign behavior, whereas others exhibit aggressive growth and metastasis (1). A number of different parameters have been described as predictors of the clinical behavior of canine mastocytoma, the most consistent of which are histological grade and clinical stage (2). Despite diagnostic criteria are well known, mastocytoma is not yet fully characterized at molecular level. In recent years, molecular parameters have been investigated. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a major regulator of angiogenesis and a potential autocrine growth factor for neoplastic cells in various malignancies. Mast cells are often found near blood vessels in the resting state and it is widely accepted that mast cells significantly contribute to the formation of new blood vessels. Considerable evidence supports the notion that mast cell products facilitate angiogenesis. Thus, early accumulation of mast cells locally at a tissue site appears to potentiate vessel growth. VEGF is largely specific for endothelial cells, acting as a cell mitogen and inducing increased permeability (3). VEGF is one of the most potent angiogenic factors in vivo. There is also growing evidence that mast cells, because of their ubiquitous distribution and location in the proximity to blood vessels, can be involved in regulation of angiogenesis. Their numbers also rise in other physiological and pathological events associated with an increase in angiogenic activity, in conditions

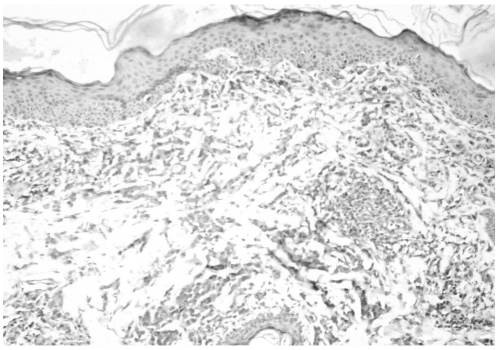


Fig. 1. Vimentin expression, cytoplasmic pattern, ob. 10X

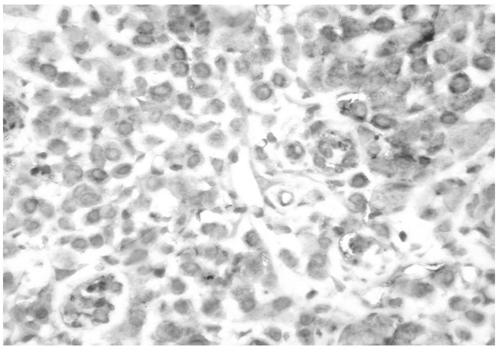


Fig. 2. Detail vimentin (V9), ob. 40X

associated with angiogenesis and remodeling, such as arteriosclerosis, asthma, psoriasis, wound repair, and tumor growth (4). Accumulation of mast cells at the periphery of carcinoma occurs before the onset of angiogenesis. Mast cells can serve as a rich source of cytokines and growth factors that induce or modulate angiogenesis. Stem cell factor (SCF), also known as the c-kit ligand, plays a crucial role in the growth and development of normal mast cells. SCF is reported to be responsible for the proliferation of bone marrow-derived mast cell precursors, their recruitment to specific tissue sites, and their subsequent development and maturation into fully granulated mast cells. Thus, accumulations of mast cells seen in such conditions as urticaria, nasal polyps and mastocytomas may be considered to arise almost exclusively from the recruitment of non granulated precursor cells and their subsequent development/maturation mediated by locally produced SCF, rather than as a result of mitotic activity by granulated, fully developed mast cells.

In the present study, we have investigated expression of VEGF in cutaneous tumor from a dog and combined immunohistochemical expression of VEGF with mast cell tryptase, CD117 and vimentin.

MATERIAL AND METHODS

We examined a cutaneous tumor from an 11 year old female pit-bull terrier that presented a nodular ulcerative tumor on the thorax and rhinostilus with a history at one year. The dog was treated locally with N-ethyl-N-(2-methylphenyl) but-2-enamide, Nistatyn, Neomycin, Tryamcinolon acetonyd, and Enilconazole in succession, and generally with immunostimulators and vitamins and minerals but without results. A biopsy was performed, the specimen was fixed in buffer formalin and embedded in paraffin, using the standard protocol. Routine haematoxylin-eosin was performed for the conventional pathological diagnosis. Subsequent sections were stained with histochemical methods with toluidin blue pH2.8 and alcian blue safranin pH1.42. For the immunohistochemical investigation, there were performed immunoreactions for vimentin, CD117 and mast cell tryptase, the work system used for all three markers was En Vision+. Tumor cells were positive for all markers but the intensity was different. The most intense citoplasmatic pattern was that for the mast cell tryptase. VEGF was identified with clone VG1 from Dako. The tissue samples for VEGF were sectioned at 5 microns. Sections were deparaffinazed in benzene by heating at 58 Celsius degrees for 30 minutes, rehydrated in alcoholic solution (pure alcohol to 70 %), and two baths with distilled water, five minutes each. Pre-treatment of tissues was performed by heat to induce epitope

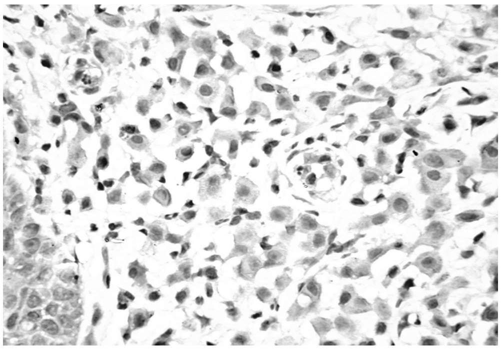


Fig. 3. VEGF - tumor cells positive

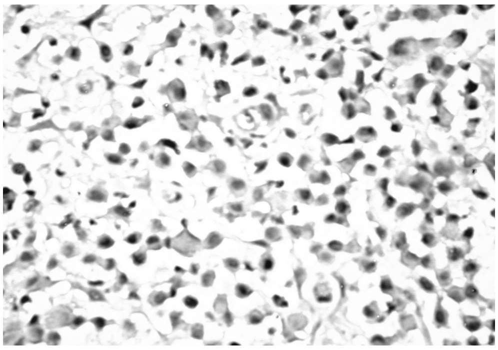


Fig. 4. VEGF - tumor cells positive, detail, ob. 40X

retrieval. Retrieval solution has the high pH; in target retrieval solution pH=9 for 20 minutes and left for 20 minute at room temperature. Endogenous peroxidase activity was blocked by immersing slides in oxygenated water 3% for 5 minutes. Dilution used 1:30 and incubation at room temperature for 30 minute with primary antibody. Working system used was EnVision+ / HRP kits for 30 minute at room temperature. Visualization was performed with 3,3 diaminobenzidine. The nuclear staining was performed with Lille's modified hematoxylin. The mounting was in permanent medium and examined with the Nikon Eclipse E600 microscope.

RESULTS

We found large areas of round tumor cells, with mild atypia and high mitotic count, accompanied by areas of necrosis, with normal superjacent epidermis and annexes. Tumor cells were medium in size, oval and polygonal in shape, with centrally located nucleus, and the cytoplasm was pale stained with eosin, with granular diffuse pattern in some cells. Inflammatory infiltrate consisting mainly of lymphocytes was focally found, mainly around hair follicles. The ability of mature granulated mast cells to replicate provides an alternative process for local increases in mast cell numbers, at least in canine mast cell tumors. Such observations suggest the possibility that normal or neoplastic human mast cells, fully granulated, have the potential to proliferate in specific tissue sites. These observations correspond with histochemical examination of tumor cells that were positive for both histochemical staining methods. Tumor cells stained with toluidine blue were orthochromatic and those stained with alcian blue and safranin were predominantly alcian blue positive, few of them were mixed and some had safranin positive granules within the cytoplasm. There was for the first time when the diagnostic went towards mastocytoma. Tumor cells were positive for VEGF, inflammatory infiltrate were negative. Disposition of positive cells were in clusters, in deepest part, close to the proliferation front. The same expression was observed for mast cell tryptase but the intensity for this marker was more intense. Among tumor positive cells only few collagen fibers were observed. The same tumor cells were positive for all immunohistochemical markers what we proved in the previous raport case. The same expression (cytoplasmic pattern) that we observed for mast cell tryptase was described by Seeliger in a study an equine with oral mast cell tumor when the tumor cells exhibited a strong, diffuse, cytoplasmic signal for tryptase (6) but the expression for c-Kit was different; membranous with a strong focal clustering near the nuclear membrane;

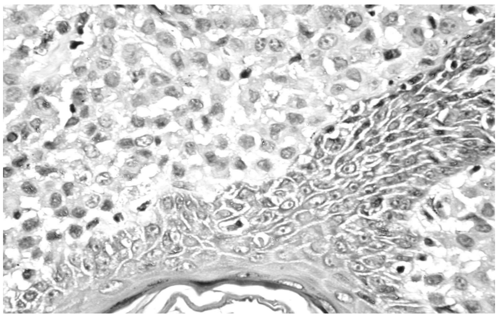


Fig. 5. HE stain

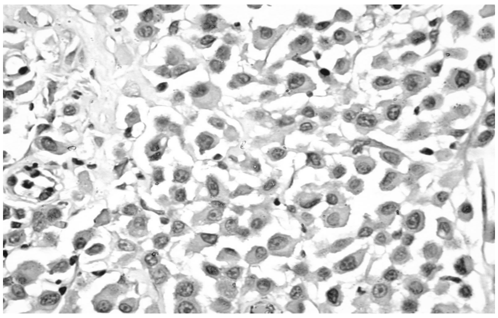


Fig. 6. Tumor cells, detail. HE stain

in over study expression was weakly positive with cytoplasmic pattern. The expression of VEGF in mast cells has only been investigated at the level of mRNA in HMC-1 cells (7). Human mast cells express all known isoforms of VEGF : VEGF189 and VEGF 206. In the same report VEGF mRNA was detectable in unstimulated mast cells by Northern blot analysis. In a paper of Rebuzzi et al. (5) it has been shown that canine mastocytoma cells express VEGF as well as VEGF receptors. This paper is in accord with our findings ; the tumor cells were positive for VEGF in deepest part. However, despite co-expression of VEGF and its receptors, VEGF is not utilized as an autocrine growth regulator by canine mastocytoma cells (5).

CONCLUSION

We demonstrated aggressive potential of fully granulated mast cell and the capacity of divisions, expression of C-kit and mast cells tryptase and VEGF through unstimulated mast cells. We could not find in the literature so many markers used for this type of tumors and we proposed using this marker like antibody panel to help with the diagnostic. For the diagnostic, we proposed that histochemical methods with toluidin blue and with alcian blue and safranin to be first used and if the tumor cells are positive for these staining methods to use immunohistochemistry in the second place.

REFERENCES

1. Bostock D. The prognosis following surgical removal of mastocytomas in dogs. *J Small Anim Pract* 1973 ; 14 : 27–41.
2. Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG : Canine coetaneous mast cell tumor : morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol* 1984 ; 21 : 469–474.
3. Connolly DT, Heuvehan DM, Nelson R et al. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest* 1989 ; 84 : 1470-1476.
4. Ribatti D, Vacca A, Nico B, Crivellato E, Roncali L, Dammacco F. The role of mast cells in tumour angiogenesis. *Br J Haematol* 2001 ; 115 : 514–521.
5. Rebuzzi L, Willmann M, Sonneck K et al. Detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors Flt-1 and KDR in canine mastocytoma cells. *Vet Immunol Immunopathol* 2007 ; 115 : 320-333.
6. Seeliger F, Heß O, Kleinschmidt S et al. Confocal laser scanning analysis of an equine oral mast cell tumor with atypical expression of tyrosine kinase receptor C-KIT. *Vet Pathol* 2007 ; 44 : 225–228.
7. Ito A, Hirota S, Mizuno H et al. Expression of vascular permeability factor (VPF/VEGF) messenger RNA by plasma cells : possible involvement in the development of edema in chronic inflammation. *Pathol Int* 1995 ; 45 : 715–720.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

CONSUMUL DE ALCOOL – COMPORTAMENT CU RISC LA ADOLESCENŢII INSTITUŢIONALIZAŢI ÎNTR-UN CENTRU DE PLASAMENT DIN ORAŞUL LUGOJ

Cristina Petrescu, Iasmina Rodica Stoian, Oana Suciu, Cristina Bredicean, T.R. Olariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "V. Babeş" Timişoara
Facultatea de Medicină
Disciplina de Igienă

ALCOHOL CONSUMPTION - RISK BEHAVIOR IN INSTITUTIONALIZED TEENAGERS OF AN LUGOJ INVESTMENT CENTER (Abstract): In the performed study we investigated alcohol consumption - a frequent risk behavior that occurs in teenagers. The institutionalization of children from disturbed family could be a facilitator factor for alcohol consumption. A new group with different habits of the members is created and the information exchange could be useful or noxious. **Material and method**: A transversal inquiry, with CORT (Comportamente cu Risc la Tineri – Risk Behaviors in Young People) questionnaire applying in a sample with 64 teenagers, which live in an Investment Center from Lugoj. We selected 16 items referring to alcohol consumption and the social environment. **Results**: Obtained results showed frequent alcohol consumption in the social environment (group of friends – 85% and disorganized family – debut of alcohol consumption under 8 years in boys group). The places of alcohol consumption are bars, restaurants (73% boys), in the Investment Center (59% boys and 29% girls), in the friends' houses, on the street. They consume alcohol in group and alone. The boys became drunk frequent (20 % affirmed that became drunk more than 40 times in the last month). Discontent about relation inside the group increases the alcohol consumption outside the group. **Conclusion**: The alcohol consumption as a learned behavior in the origin disorganized family could be disseminated in the Centers for Children Protection. **Key words**: ALCOHOL CONSUMPTION, TEENAGERS, INVESTMENT CENTER

Comportamentul diferitelor grupuri sociale faţă de consumul de alcool se clasifică în nebăutori şi băutori. Băutorii la rândul lor se împart în cei care beau moderat şi cei care beau excesiv. Cei care beau excesiv beau neregulat sau din obişnuinţă. Aceştia din urmă nu sunt dependenţi sau sunt dependenţi de alcool (1). La copii şi tineri, alcoolul are efecte mult mai rapide şi mai nocive decât la adulţi, mortalitatea prin alcoolism fiind mult mai ridicată la tineri decât la adulţi. Alcoolul este considerat un drog de tranziţie. S-a constatat că multi tineri încep prin a consuma alcool şi continuă prin consumarea altor droguri ilegale (2). Dependenţa de alcool este întâlnită la un număr din ce în ce mai mare de adolescenţi (3). Copilul lipsit temporar sau permanent de mediul familial constituie o preocupare a societăţii care intervine în formarea acestuia prin crearea serviciilor comunitare pentru copiii aflaţi în dificultate, cu scopul prevenirii situaţiilor de risc (vagabondaj, consum de alcool şi substanţe narcotice, trafic de fiinţe umane, exploatare şi abuz fizic, comiterea infracţiunilor, etc.) şi reabilitării lor sociale. Servicii abilitate monitorizează permanent relaţiile copiilor cu familia, condiţiile de educaţie şi îngrijire în instituţie, cu scopul de a propune soluţiile optimale reîn-

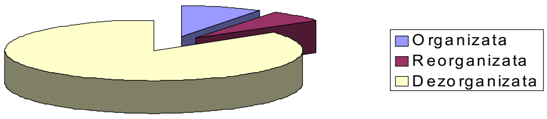


Fig. 1. Distribuţia adolescenţilor (%) în funcţie de tipul familiei de provenienţă

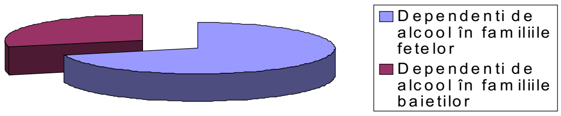


Fig. 2. Distribuţia adolescenţilor (%) în funcţie de prezenţa dependenţei de alcool în familia de origine

toarcerii în familie sau de plasament în familia de substituţie (4). Prezenţa consumului de alcool ca şi comportament cu risc la copiii şi adolescenţii din centrele de plasament reprezintă o problemă actuală, mai ales în condiţiile în care familia, de cele mai multe ori dezorganizată, reprezintă mai degrabă un factor perturbator decât unul de susţinere a eforturilor serviciilor comunitare de sprijin. Instituţionalizarea copiilor care provin din familii dezorganizate poate deveni astfel un factor facilitator în extinderea consumului de alcool ca factor de risc. Se formează un nou grup cu membrii care au diferite obiceiuri, iar schimbul de informaţie dintre aceştia poate fi util sau nociv (4,5).

MATERIAL ŞI METODĂ

În studiul efectuat am investigat consumul de alcool ca factor de risc pe un eşantion format din 64 adolescenţi dintr-un centru de plasament din oraşul Lugoj. Eşantionul a fost omogen (53% fete şi 47% băieţi, cu vârsta cuprinsă între 14-20 de ani) şi reprezentativ statistic. Metoda a constat într-o anchetă transversală, cu aplicarea chestionarului CORT (Comportament cu risc la tineri) format din 116 itemi, chestionar din care au fost extraşi 16 itemi, cu referire la : *(1) familia de provenienţă şi grupul de prieteni* (tipul de familie, prezenţa fenomenului de dependenţă de alcool la membrii din grupul familial, prezenţa consumului în grupul de prieteni şi a efectelor - beţie, conducere sub influenţa alcoolului), *(2) relaţionarea în cadrul Centrului* (gradul de mulţumire privind relaţia cu colegii din centrul de plasament), *(3) motivaţia consumului, (4) prezenţa şi amploarea fenomenului* (debutul, amploarea consumului, efectele - beţia, locurile unde se consumă, metode de procurare şi încercări de renunţare la consum). Prelucrarea statistică a fost folosită pentru identificarea relaţiilor în cadrul fenomenului (6).

REZULTATE

Un procent însemnat (85%) dintre adolescenţii investigaţi provin din familii dezorganizate (un singur părinte, divorţ, deces, etc.) (fig.1).

Frecvenţa dependenţei de alcool în cadrul familiei de origine este mai mare în cazul fetelor (22%) decât în cazul băieţilor (9%) (fig. 2).

Prezenţa consumului de alcool la câţiva prieteni din anturajul fetelor este afirmată în 53% din cazuri, iar prezenţa efectelor (beţiei) este afirmată în 30%. Doar 6% dintre fete afirmă că aceştia conduc sub influenţa alcoolului. 17% dintre fete afirmă prezenţa consumului de alcool la majoritatea prietenilor (fig. 3).

Băieţii au afirmat prezenţa consumului de alcool (47%) şi a efectelor (beţie – 26%, conducere sub influenţa alcoolului – 6%)

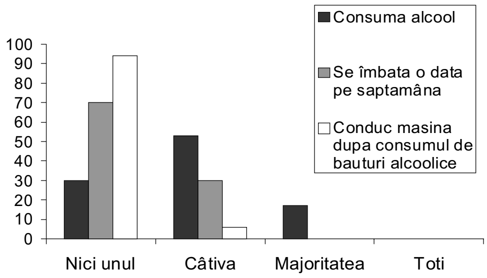


Fig. 3. Distribuţia fetelor (%) în funcţie de prezenţa consumului de alcool şi a efectelor în grupul de prieteni

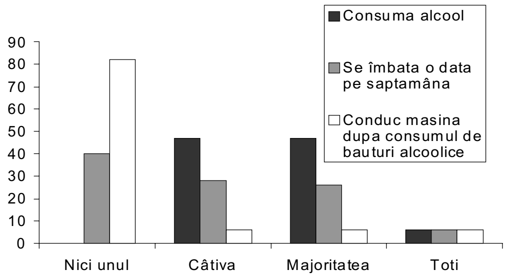


Fig. 4. Distribuţia băieţilor (%) în funcţie de prezenţa consumului de alcool şi a efectelor în grupul de prieteni

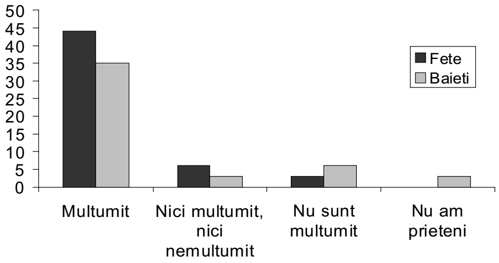


Fig. 5. Distribuţia adolescenţilor (%) în funcţie de gradul de mulţumire în relaţia cu colegii din Centru

în egală măsură la câţiva şi majoritatea prietenilor (fig. 4).

Gradul de mulţumire faţă de relaţia cu colegii din centrul de plasament este mai ridicat la fete (44%) faţă de băieţi (35%). 6% dintre băieţi afirmă ca sunt nemulţumiţi, iar 3% nu au prieteni (fig. 5).

Atât fetele (64%) cât şi băieţii (73%) afirmă ca principal motiv al consumului de alcool ocaziile festive. Băieţii afirmă în plus faţă de fete facilitarea comunicării şi observarea acestui comportament în familie. Deşi sunt mai slab reprezentaţi procentual în cadrul eşantionului, motivaţia consumului este mult mai intensă şi variată comparativ cu fetele (fig. 6).

Evoluţia vârstei de debut a consumului de alcool este invers proporţională cu vârsta la băieţi şi direct proporţională la fete. Vârsta de debut a consumului la băieţi este sub 8 ani în 39% din cazuri, iar la fete 14-16 ani (25%) (fig. 7). Sunt diferenţe evidente faţă de vârstele de debut (12-14 ani) a consumului de alcool la adolescenţii proveniţi din familii organizate şi neinstituţionalizaţi în centre de plasament (6).

Dacă fetele au afirmat consumul băuturilor alcoolice fermentate (bere – 47% şi vin – 34%), băieţii au ca preferinţe toate tipurile de băuturi alcoolice (fermentate – bere, vin, dar şi distilate – 46%) (figura 8).

Consumul de băuturi alcoolice a fost mai amplu ca frecvenţă şi număr de porţii în ultima lună la băieţi (34%-1 zi, 13% -

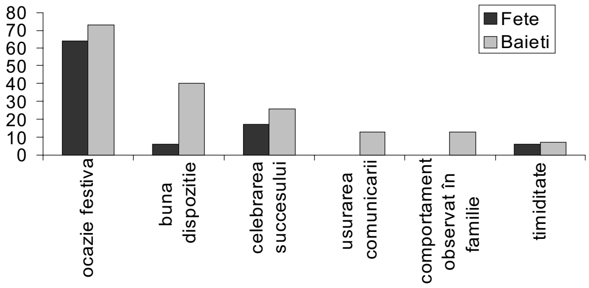


Fig. 6. Distribuţia adolescenţilor (%) în funcţie de motivaţia consumului de alcool

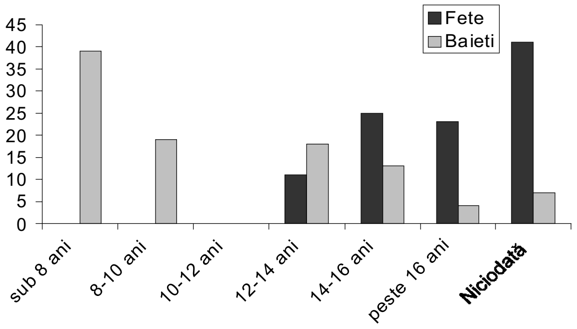


Fig. 7. Distribuţia adolescenţilor (%) în funcţie de vârsta de debut a consumului de alcool

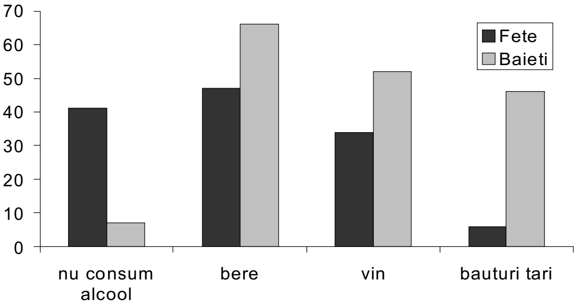


Fig. 8. Distribuţia adolescenţilor (%) în funcţie de tipul de băuturi alcoolice consumate

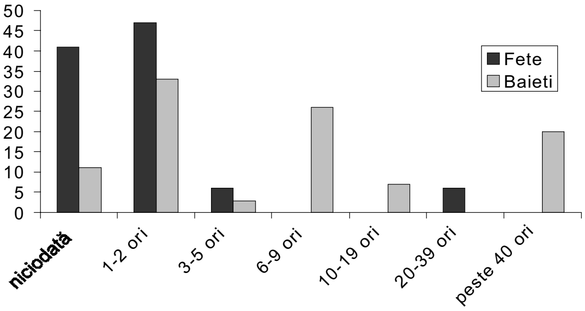


Fig. 9. Distribuţia adolescenţilor (%) în funcţie de efectele consumului de alcool (beţia)

6-9 zile au consumat 5 porţii una după alta, iar 6% - cel puţin 1 porţie pe zi timp de 20-29 zile) comparativ cu fetele (34%-1 zi au consumat 5 porţii una după alta, iar 52% cel putin 1 porţie în 1-2 zile). O porţie de alcool înseamnă : 25 mL tărie (un păhărel), 100 mL vin (un pahar), 250 mL bere (1/2 sticlă de bere). Efectele consumului de alcool (beţia) au fost mai frecvente la băieţi (79% s-au îmbătat : 33% - 1-2 ori ; 26% - 6-9 ori ; 20% - de peste 40 ori) comparativ cu fetele (47% s-au îmbătat de 1-2 ori în ultima lună) (fig. 9).

Băieţii consumă alcool în toate locurile precizate în chestionar, însă cel mai frecvent în baruri şi discoteci (73%) şi în Centru (59%), iar fetele consumă alcool frecvent în Centru (29%) sau la altcineva acasă (18%) (fig. 10).

Băieţii aleg mai multe metode de procurare a băuturilor alcoolice comparativ cu fetele : îl cumpără (46% băieţi şi 35% fete),

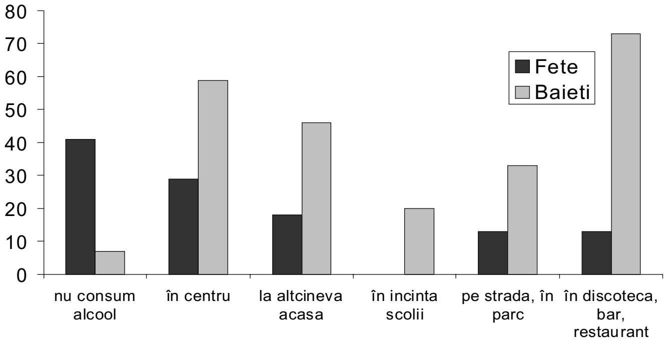


Fig. 10. Distribuţia adolescenţilor (%) în funcţie de locurile unde se consumă alcool

pun pe altcineva să cumpere (49% băieţi şi 17% fete), îl primesc (39% băieţi şi 17% fete), îl fură (6% băieţi).

S-au constatat diferenţe semnificative între cele două sexe în ceea ce priveste renunţarea la consumul de alcool : din 59% fete consumatoare de alcool au încercat să renunţe 35% ; din 93% băieţi consumatori de alcool au încercat să renunţe doar 46%.

Calculul coeficientului de corelaţie Bravais-Pearson a evidenţiat câteva corelaţii între aspectele investigate privind consumul de alcool. Astfel, debutul consumului de alcool la fete corelează negativ cu tipul de alcool consumat ($r=-0.956$, $p=0.044$). Motivaţia consumului de alcool la fete corelează pozitiv cu locul unde acestea consumă băuturile alcoolice ($r=0.808$, $p=0.052$), iar locul consumului de băuturi alcoolice corelează pozitiv cu efectele (beţia) ($r=0.870$, $p= 0.024$). Rezultate similare se regăsesc în literatura de specialitate (7).

Motivaţia consumului de alcool la băieţi corelează cu debutul consumului ($r=0.805$, $p=0.053$). Nu s-a înregistrat o relaţionare între motivaţie şi locul consumului sau între locul consumului şi efecte la băieţi.

Există o relaţionare între motivaţia consumului la fete şi cea a băieţilor ($r=0.899$, $p=0.015$).

DISCUŢII

Provenienţa majorităţii adolescenţilor din familii dezorganizate în care dependenţa de alcool este un fenomen evident crează condiţiile necesare diseminării acestui comportament. Grupul de prieteni al acestor adolescenţi reprezintă un factor de risc suplimentar atât prin prezenţa consumului cât şi a efectelor sale asupra sănătăţii. Relaţionarea bună la fete şi bună şi mai puţin bună la băieţi crează condiţiile schimbului de informaţie între adolescenţi în interiorul centrului de plasament. Consumul de alcool motivat în principal de ocaziile festive are loc mai frecvent în centrul de plasament în cazul fetelor şi în afara centrului (baruri, discoteci) şi în centru în cazul băieţilor, fapt care determină ca şi efectele consumului să aibă aceeaşi localizare. Debutul precoce (sub 8 ani) precum şi motivaţiile diferite ale consumului de alcool (uşurarea comunicării şi observarea acestui comportament în familie) întâlnite la băieţi confirmă aducerea acestui model de comportament din familia de origine în centrul de plasament. Relaţia negativă debut al consumului de alcool la fete – tip de alcool consumat arată că odată cu creşterea vârstei, fetele îşi dezvoltă preferinţele pentru băuturi alcoolice fermentate (vin, bere), în timp ce băieţii consumă toate tipurile de băuturi alcoolice, indiferent de vârstă. Amploarea şi efectele consumului sunt mai mari în cazul băieţilor comparativ cu fetele, iar procurarea băuturilor alcoolice se face prin cumpărare directă, prin intermediar, schimb sau furt. Prezenţa beţiei la fete şi la băieţi precum şi frecvenţa acesteia de mai mult de 40 de ori în ultima lună la 20% dintre băieţi demonstrează gravitatea efectelor consumului de alcool la toţi adolescenţii instituţionalizaţi în centrul de plasament. Faptul că mai mult de jumătate dintre fete şi mai puţin de jumătate dintre băieţi au încercat să renunţe la consumul de alcool fără să reuşească sugerează riscul de instalare a dependenţei.

CONCLUZII

1. Adolescenţii din Centrul de plasament Lugoj provin din familii dezorganizate cu un model al consumului de alcool în cadrul familiei şi a grupului de prieteni.
2. Motivaţia consumului de alcool la băieţi porneşte de la modelul familial, iar la fete de la modelul oferit în cadrul Centrului. Deşi modelul consumului de alcool este afirmat şi în familiile de origine ale fetelor, acesta nu este precizat ca motivaţie a consumului.
3. Amploarea fenomenului consumului de alcool este mai mare la băieţi în comparaţie cu fetele în cazul tuturor aspectelor urmărite : debut, frecvenţă, cantitate, tip de alcool, efecte (beţia), mod de procurare, tentative mai reduse şi ineficente de renunţare la consum.
4. Adolescenţii consumă alcool în afara centrului (băieţii) şi în centru (fetele şi băieţii), sugerând eficienţa redusă a măsurilor educaţionale şi posibilitatea diseminării (8).

BIBLIOGRAFIE

1. Jellinek EM. *The Disease Concept of Alcoholism.* New Haven : University Press and Hillhouse Press, 1960.
2. Page PB. *E.M. Jellinek and the Evolution of Alcohol Studies : A Critical Essay. Addiction.* Oxford : Blackwell Publishing, 2009.
3. Constantinescu D, Manea M, Ene F. *Incursiuni în problematica alcoolismului.* Bucureşti : Ed. Tehnică, 2001.
4. Jenkins R. *Identitate socială.* Bucureşti : Editura Univers, 2000.
5. Ferrol G. *Adolescenţii şi toxicomania.* Iaşi : Editura Polirom, 2000.
6. Vlaicu B. *Comportamente cu risc la adolescenţii din judeţul Timiş.* Timişoara : Editura Eurobit, 2007.
7. Begona SJ, Van Cers HA, Van de Mheen HD. *Stresors and Alcohol Consumption, Alcohol and Alcoholism.* Oxford : University Press, 2000.
8. Darwin D, Prevet T, Affleck M. *Alcohol and Behavior : an Activated Education Approach.* Toronto : St. Louis, 1980.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

STUDIU CLINICO-STATISTIC ASUPRA FACTORILOR DE RISC ÎN INFECŢIA PUERPERALĂ

Gabriela Dimitriu
Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Cabinet Medical Individual Tg. Frumos

CLINICAL STATISTICAL STUDY ON PUERPERAL SEPSIS RISK FACTORS (Abstract): The aim of this study was to assess some risk factors involved in puerperal sepsis, such as: cesarean delivery, diabetes mellitus, preterm delivery and obesity, history of infections and anemia. The authors highlighted that new prevention methods and techniques could reduce the incidence and severity of post-cesarean puerperal sepsis (uterine infarction, peritonitis, toxic shock syndrome with Group A streptococcus). **Key words**: PUERPERAL SEPSIS, PREVENTION, CESAREAN DELIVERY, ANTIBIO-PROPHILAXY

Prevenţia primară a infecţiilor puerperale include utilizarea metodelor şi mijloacelor clasice (asepsia şi antisepsia, inclusiv cea precezariană, cu clorhexidin 0,25% a canalului cervico-vagino-vulvar şi antibioprevenţia cu cefalosporină de generaţia I sau II, 2 g intravenos), imediat după clamparea cordonului.

În lucrare, s-au evidenţiat rezultatele implementării noilor metode şi mijloace, evaluate în cazurile de infecţie puerperală, semnalate în maternitatea KOC, Kuweit.

MATERIAL ŞI METODE

În studiu, au fost incluse 7550 naşteri, dintre care 6038 (79,9%) pe cale naturală şi 1512 (20,1%) prin cezariană, iar dintre acestea, 51 (3,4%) cazuri au prezentat infecţie puerperală. Pentru evaluarea factorilor de risc pentru infecţia puerperală s-au realizat tabele de contingenţă, corespunzătoare fiecăruia din factorii analizaţi, iar analiza gradului de asociere s-a realizat utilizând teste neparametrice de corelaţie şi calculul parametrilor de şansă şi risc, corespunzător unui interval de încredere de 95% (IC 95%).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Date generale. În perioada 2006 – 1 sept. 2009, în Spitalul KOC, Kuweit, unde, în prezent, îmi desfăşor activitatea, au fost înregistrate 7550 naşteri din care 1512 (20,1%) au fost prin cezariană şi 6038 (79,9%) naturale (fig. 1).

Incidenţa infecţiei puerperale în naşterea naturală a fost de 2,2%, comparativ cu 3,4% în cea din naşterea prin cezariană (fig. 2, 3).

Rezultatele testului Yates au indicat o asociere semnificativă (r=0,624, p=0,014, I.C. 95%) între naşterea prin cezariană şi

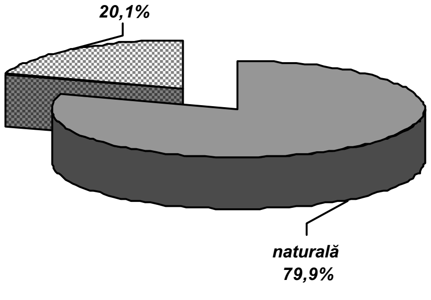


Fig. 1. Incidenţa naşterilor, în raport cu felul acestora, înregistrată în Spitalul KOC, Kuweit, în perioada 2006-1 septembrie 2009

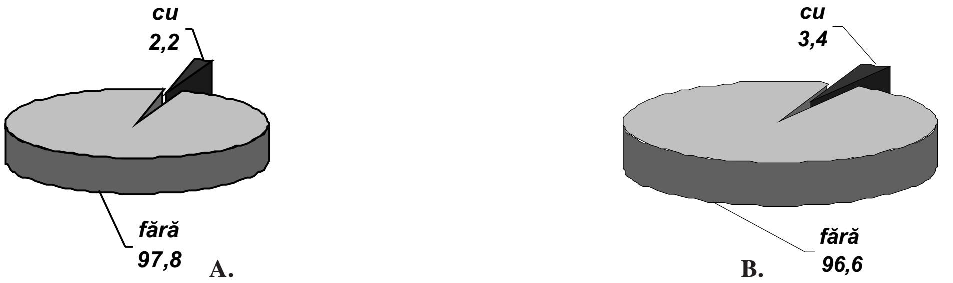


Fig. 2. Incidenţa infecţiei puerperale în cazul naşterilor naturale (A) şi prin cezariană (B), în Spitalul KOC, Kuweit, în perioada 2006-1 septembrie 2009

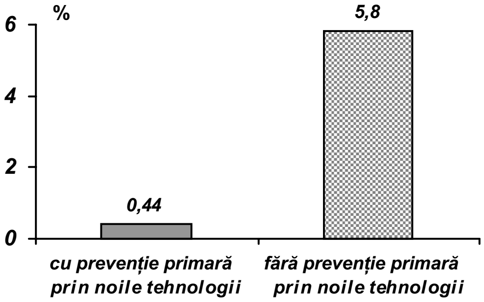


Fig. 3. Incidenţa infecţiilor puerperale în cazul naşterilor prin cezariană, comparativ cu tipul de prevenţie utilizat, în Spitalul KOC, Kuweit, în perioada 2006- 1 septembrie 2009

infecţia puerperală, aspect demonstrat atât de valoarea coeficientului de corelaţie (r<0,3), cât şi de valoarea foarte mică a nivelului de semnificaţie a testului (p<0,05), pentru I.C. 95%. Riscul de apariţie a infecţiei puerperale la cazul naşterilor prin cezariană a fost de 1,56 ori mai mare (OR=1,56), comparativ cu cele pe cale naturală.

Din cele 1512 naşteri prin cezariană, pentru 685 (45,3%) cazuri s-a realizat o prevenţie primară prin tehnologii moderne, în timp ce 827 (54,7%) nu au beneficiat de acestea. Din cele 827 cazuri, 48 (5,8%) au înregistrat infecţie puerperală, în timp ce doar la 3 (0,4%) a fost înregistrată, în cazul implementării noilor tehnologii (fig. 3).

2. Agenţii patogeni implicaţi în infecţiile puerperale au fost de tipul bacteriilor aerobe (74,5%) şi anaerobe (9,8%), la care s-au adăugat *Chlamydia* (3,9%) şi *Gardnerella* (5,9%) (fig. 4).

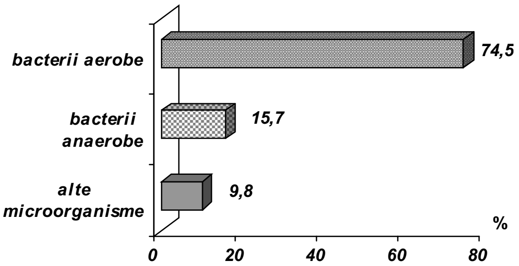


Fig. 4. Incidenţa cazurilor de infecţie puerperală în relaţie cu tipul bacteriilor implicate

3. Factorii etiologici favorizanţi ai infecţiei puerperale, în naşterea prin cezariană au fost reprezentaţi de anemie (57%), infecţii în antecedente (45,1%), obezitate (25,5%), naşterea prematură (13,7%) şi diabetul zaharat (9,8%) (tab. I, fig. 5).

Din numărul cazurilor care au prezentat anemie, 10,3% au avut o evoluţie spre infecţie puerperală. Rezultatele testului Yates indică o asociere semnificativă (r=0,624, p=0,014, I.C. 95%) între prezenţa anemiei şi cea a infecţiei puerperale, aspect demonstrat de valoarea foarte mare a coeficientului de corelaţie a testului (r>0,3), precum şi de valoarea foarte mică a nivelului

TABELUL I

Evaluări statistico-matematice asupra incidenţei unor factori de risc în infecţia puerperală

Factori de risc	OR	RR
Anemie	2,42	2,28
Diabet zaharat	27,5	32,6
Obezitate	11,1	8,77
Infecţie în antecedente	2,57	2,43
Naştere prematură	17,2	12,57

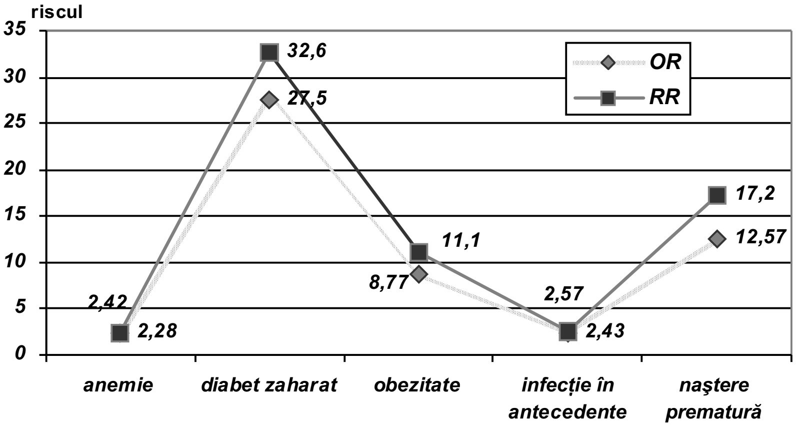


Fig. 5. Factori de risc semnalaţi în cazurile de infecţie puerperală

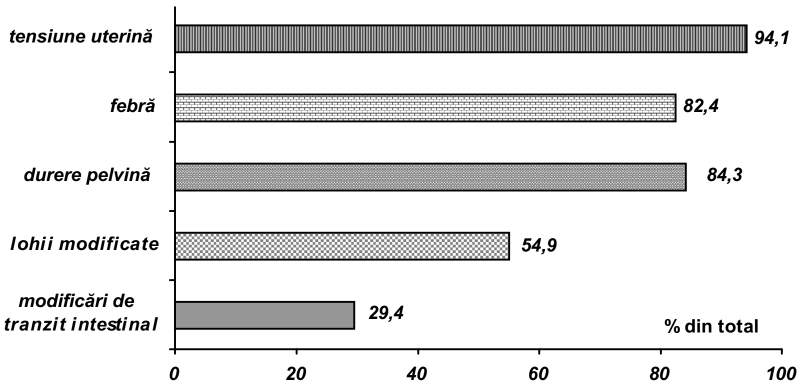


Fig. 6. Diagnosticul infecţiei puerperale în relaţie cu semnele clinice

de semnificaţie a testului ($p<0,5$), calculate pentru I.C. 95%.

Riscul de apariţie a infecţiei puerperale la cazurile cu anemie a fost de 2,4 ori mai mare (OR=2,42). Prospectiv, am apreciat că riscul în cazul anemiei este de 2,2 ori mai mare (RR=2,28, I.C. 95%).

Din totalul cazurilor de naşteri la femei cu obezitate, 23,1% au avut o evoluţie nefavorabilă, cu riscul apariţiei infecţiei puerperale. Astfel că rezultatele testului Yates au indicat o valoare semnificativă ($r=0,736$, $p=0,00451$, I.C. 95%) între obezitate şi infecţia puerperală.

Prezenţa infecţiei în antecedente a determinat, în 8,7% din cazuri, o evoluţie nefavorabilă.

Riscul de apariţie a endometritei a fost de 1,74 ori mai mare în cazurile cu infecţie în antecedente (RR=1,74), iar prezenţa infecţiei plăgii a fost de 7,3 ori mai mare în cazurile cu obezitate (RR=7,31). S-a constatat existenţa unei asocieri semnificative între obezitate şi infecţia plăgii, în relaţie cu infecţia puerperală, aspect demonstrat de rezultatele testului chi-pătrat ($\chi^2=9,02$, $p=0,00267$, I.C. 95%) şi de valoarea mare a coeficientului de corelaţie ($r=0,75$, $p=0,00061$, I.C. 95%).

4. Diagnosticul infecţiei puerperale. Semnele clinice mai frecvent semnalate au fost tensiune uterină (94,1%), durere pelvină (84,3%) şi febră (82,4%) (fig. 6).

Formele clinice. În 66,7% din cazuri, a

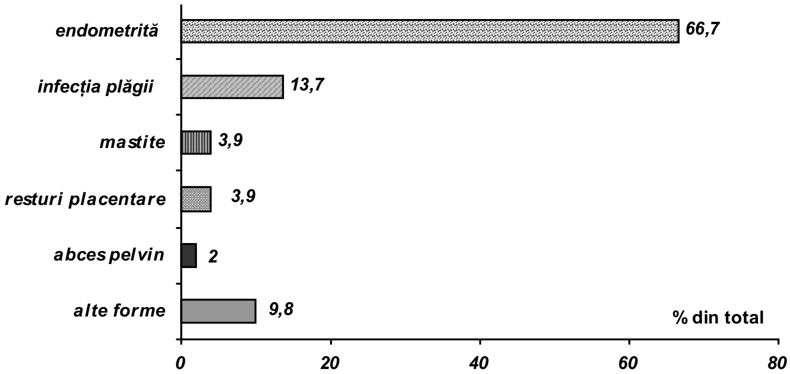


Fig. 7. Incidenţa infecţiei în funcţie de formele clinice

fost înregistrată endometrita şi la 13,7% infecţii ale plăgii (fig. 7).

5. Tratamentul endometritei cu schema lui Di Zerega (clindamicină + gentamicină) a reprezentat prevenţia secundară a complicaţiilor endometritei, determinând rezultate favorabile (94,1%); evacuarea resturilor placentare + tratament antibiotic (3,9%) şi laparotomie, drenaj şi antibioterapie (2,1%).

CONCLUZII

Implementarea noilor metode prevenţionale a redus, semnificativ, frecvenţa şi gravitatea infecţiilor puerperale post-cezariană. Incidenţa formelor clinice grave de infecţie puerperală (infarctul uterin, peritonita, septicemia, sindromul şocului septic) s-a redus până aproape de dispariţie din peisajul clinic. A continuat să persiste riscul apariţiei unor forme clinice severe, produse de streptococul betahemolitic grup A, care pot evolua rapid spre şoc septic şi risc vital. S-au redus foarte mult intervenţiile chirurgicale de anvergură, de tipul histerectomiei, astfel că, în studiul nostru, s-a practicat o singură laparotomie pentru drenajul unui abces pelvin.

BIBLIOGRAFIE

1. Rodrigues A et al. Effects of high dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 2005; 23 (4): 298-304.
2. Dickinson JE. Cesarean section. In: James B et al. *High Risk Pregnancy*. Elsevier-Saunders, 2006, 1543-1556.
3. Di Zerega SY et al. A comparison of Clyndamicin – Gentamycin and Penicillin – Gentamycin in the treatment of post-cesarean section endometritis. *Am J Obst Gynecol* 1979; 238-242.
4. Ledger WJ. Endomyometritis – diagnosis and treatment. *Obst Gynecol* 2007; medline.
5. Bertini C et al. A trial of preventing early and late onset Group B streptococcal infection with combinet intrapartum chemoprophylaxis and neonatal screening. *J Perinatal Med* 2006; 34 (5): 420-434.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

PARTICULARITĂŢI ALE MORBIDITĂŢII PERSOANELOR ADULTE INSTITUŢIONALIZATE

D.F. Sădean[1], Viorica Gavăt[2]
1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Direcţia de Sănătate Publică Suceava
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Igienă - Sănătatea Mediului

INSTITUTIONALIZED ADULTS MORBIDITY SPECIFIC ASPECTS (Abstract): In the last decades, the lifespan at elderly persons increased significantly, so they have the tendency to develop much comorbidities. In this situation, a correct and early assessment of the comorbities, that complicates the management of the medical case, may represent an efficient approach. **Material and method**: This study intended to evaluate the present health status of a group of 74 institutionalized adults, mainly elderly (3 quarters) and women (52.7%) assisted in a special elderly institution from Suceava County. **Results**: Most of the institutionalized elderly come from countryside and they suffer from different degrees of disability (43.24%). The average period of institutionalization is 6 years and 5 months and nine major categories of diagnostic were identified by the measurement of comorbidity, using *ICD-10-AM*. Between man and women were not identified significant statistical differences regarding the disabilities distribution and the average length of stay in institution. Assisted men are affected more, by comparison with the women, just from respiratory disease ($p=0.0049$). There are no significant differences between the number of assisted men and women with different levels of comorbidities. **Conclusions**: At special elderly services appeal especially women from countryside, which last in the institution more than women from urban area, and are less affected of respiratory disease than men. **Key words**: ADULT, ELDERLY, INSTITUTIONALIZED, COMORBIDITY

Populaţia vârstnică a crescut considerabil atât în valoare absolută cât şi ca durata medie de viaţă. Tranziţia demografică a fost lentă şi graduală în toate ţările industrializate din Europa şi din SUA (1).

Prin urmare, dacă vârstnicii vor trăi mai mult vor avea tendinţa de a dezvolta boli cronice, inerente procesului de îmbătrânire şi vor necesita o asistenţă medico-socială mai complexă (2). Bolile cronice sunt adesea incurabile ori au un management complex şi necesită procese adaptative individuale pentru a preveni, micşora şi controla complicaţiile pe termen mediu şi lung (3). Creşterea rapidă a populaţiei vârstnice şi a cerinţelor ce decurg dintr-o îngrijire corespunzătoare a sănătăţii lor, implică o diversificare a responsabilităţii profesioniştilor din domeniul medical, a administraţiei publice locale şi centrale, respectiv a societăţii în ansamblu (4).

OBIECTIVE

În această lucrare ne-am propus să analizăm starea de sănătate prezentă a persoanelor din mediul instituţional şi în special a celor vârstnice, în raport de comorbidităţile existente şi de durata instituţionalizării lor, respectiv să evidenţiem eventualele diferenţe semnificative dintre grupele

TABELUL I

Repartiţia pe grupe de vârstă şi sexe a lotului analizat

Sex		**< 65 ani**	**65–74 ani**	**75–84 ani**	**> 85 ani**	**TOTAL**
Masculin	cazuri	12	8	11	4	35
	%	34,29	22,86	31,43	11,43	100
Feminin	cazuri	7	11	14	7	39
	%	17,95	28,21	35,90	17,95	100
TOTAL	cazuri	19	19	25	11	74
	%	25,68	25,68	33,78	14,86	100

de vârstă sau dintre bărbaţi şi femei.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul efectuat este de tip descriptiv şi a fost derulat în *Centrul de Îngrijire şi Asistenţă Pojorâta*, din cadrul D.G.A.S.P.C. a judeţului Suceava, în anul 2009 şi a inclus 74 de persoane asistate (35 de bărbaţi şi 39 de femei).

Starea lor prezentă de sănătate a fost evaluată folosind *CLASIFICAREA INTERNAŢIONALĂ ŞI STATISTICĂ A BOLILOR ŞI PROBLEMELOR DE SĂNĂTATE ÎNRUDITE, REVIZIA 10, MODIFICAREA AUSTRALIANĂ (ICD-10-AM)* (5).

Prelucrarea statistică a datelor a fost realizată cu ajutorul programelor *SPSS 16.0* şi *EpiInfo 3.5.1,* prin analiză univariată, folosind indicatori statistici descriptivi şi testele *t-Student* (pentru semnificaţie statistică între diferite medii) şi χ^2, variantele *Mantel-Haenszel* şi *Yates* (pentru semnificaţie statistică între diferite frecvenţe) (6).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din tabelul I reiese că repartiţia pe grupe de vârstă a lotului examinat este următoarea :

- 25,68% dintre asistaţi au vârsta sub 65 ani şi 14,86% peste 85 ani ;
- 25,68% se situează între 65-74 ani şi procentul cel mai ridicat de persoane (33,78%) între 75-84 ani.

Luând în consideraţie repartiţia pe sexe, situaţia se prezintă astfel :

- sub 65 ani sunt 34,29% dintre bărbaţi şi 17,95% dintre femei ;
- dintre persoanele cu vârste de peste 85 ani bărbaţii sunt mai puţini (11,43%) iar femeile mai multe (17,95%) ;
- între 65-74 ani, bărbaţii sunt mai puţini (22,86%) faţă de femei (28,21%), o situaţie similară fiind între 75-84 ani.

Cele 74 de persoane asistate provin preponderent din mediul rural 44 (59,46%) şi mai puţin din mediul urban 30 (40,54%).

Din tabelul II şi din figura 1 reiese că pentru cei 44 asistaţi proveniţi din mediul rural, repartiţia pe sexe este identică.

La asistaţii din mediul urban, cea mai mare adresabilitate o au persoanele de sex feminin 17 (56,7%), bărbaţii fiind în minoritate (43,3%).

Dacă privim grupul în ansamblu persoanele de sex feminin reprezintă 52,7% din lot.

Un aspect foarte important care ne-a preocupat în această cercetare şi care poate influenţa unele aspecte ale morbidităţii înregistrate, este durata de timp care s-a scurs de la momentului intrării în centru.

Din tabelul III şi din figura 2 reiese că media duratei de internare pentru cele 44 cazuri ce provin din mediul rural este de 6,89 ani iar pentru cele 30 persoane din mediul urban este de 5,71 ani.

Rezultatul testării semnificaţiei statistice în urma aplicării testului *t-Student* între mediile duratelor de şedere în *Centrul de*

TABELUL II

Repartiţia persoanelor asistate după sex şi mediul de provenienţă

MEDIUL DE PROVENIENŢA	RURAL		URBAN		TOTAL	
	Cazuri	%	Cazuri	%	Cazuri	%
MASCULIN	22	50.0%	13	43.3%	35	47.3%
FEMININ	22	50.0%	17	56.7%	39	52.7%
TOTAL	44	100.0%	30	100.0%	74	100.0 %

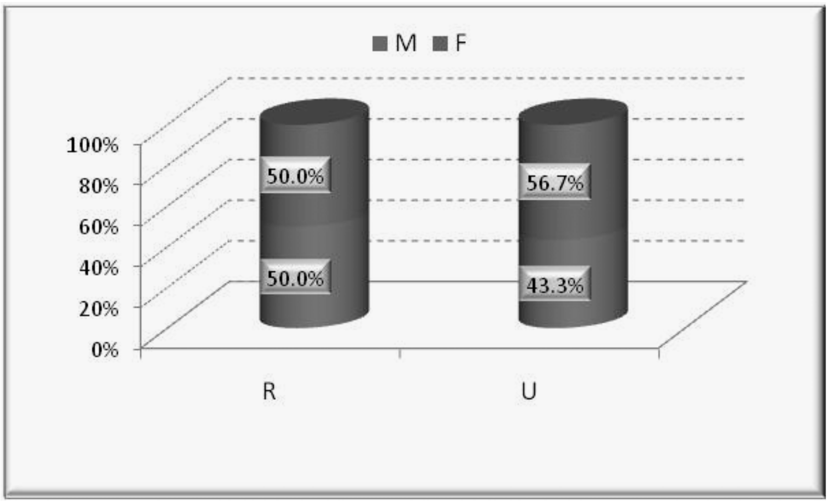


Fig. 1. Distribuţia persoanelor asistate după sex şi mediul de provenienţă

Îngrijire şi Asistenţă ale tuturor persoanelor asistate provenite din mediul urban şi din cel rural nu au identificat diferenţe semnificative (t=0,9031, GL=72, *p*=0,3695).

Rezultatul testării semnificaţiei statistice în urma aplicării testului *t-Student* între mediile duratelor de şedere în *Centrul de Îngrijire şi Asistenţă* ale bărbaţilor proveniţi din mediul urban şi din cel rural nu au identificat diferenţe semnificative (t=1,3437, GL=33, *p*=0,1882).

Rezultatul testării semnificaţiei statistice în urma aplicării testului *t-Student* între mediile duratelor de şedere în *Centrul de Îngrijire şi Asistenţă* ale femeilor provenite din mediul urban şi din cel rural au identificat diferenţe slab semnificative (t=1,9046, GL=37, *p*=0,0646).

În tabelul următor sunt prezentate comorbidităţile persoanelor asistate pe categoriile pe grupe de diagnostice (tab. IV).

Analiza comparativă a prevalenţei specifice în rândul bărbaţilor şi al femeilor asistate ne arată că referitor la :

- bolile ochiului şi ale anexelor sale nu există diferenţe semnificative statistic (p=0,27798 χ^2=1,17689) ;
- bolile endocrine, de nutriţie şi metabolism ochiului şi ale anexelor sale nu există diferenţe semnificative statistic (p=0,4263 χ^2=0,63285) ;
- bolile urechii şi ale apofizei mastoide nu există diferenţe semnificative statistic (p=0,9237 χ^2=0,0091) ;
- bolile aparatului digestiv nu există diferenţe semnificative statistic (p=0,880 χ^2=0,02265) ;
- bolile sistemului osteo-articular, ale muş-

TABELUL III

Durata medie de timp care s-a scurs de la internarea persoanelor asistate și până în anul 2009

Durata de la intrarea în centru (ani)				
MEDIUL DE PROVENIENȚĂ		**Număr de cazuri**	**Media (ani)**	**Deviația standard (σ/DS)**
RURAL	**Total**	44	6,89	6,73
	Bărbați	22	4,75	3,75
	Femei	22	9,03	8,31
URBAN	**Total**	30	5,71	4,51
	Bărbați	13	6,63	4,14
	Femei	17	5,00	4,77
TOTAL		**74**	**6,41**	**5,92**

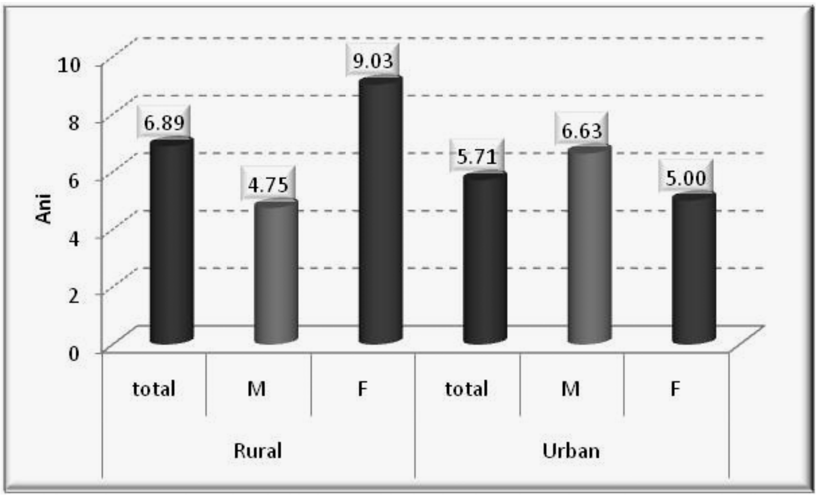


Fig. 2. Durata medie de instituționalizare a persoanelor analizate

chilor și țesutului conjunctiv nu există diferențe semnificative statistic (p= 0,8232 χ^2=0,04991);

- bolile aparatului respirator există diferențe înalt semnificative statistic (p= 0,0049 χ^2=7,9107 ; RR=11,143, IC 95% [1,501-82,696]);
- bolile sistemului nervos nu există diferențe semnificative statistic (p=0,9723 χ^2=0,0012);
- bolile aparatului circulator nu există diferențe semnificative statistic (p=0,6869 χ^2=0,1624);
- tulburări mentale și de comportament nu diferențe semnificative statistic (p= 0,0997 χ^2=2,71).

În continuare, s-a urmărit numărul de afecțiuni care se asociază la persoanele asistate (tab. V).

Din figura 3 rezultă că procentul cel mai mare dintre femeile asistate (o treime) au două diagnostice asociate, în timp ce procentul cel mai mare dintre bărbați (45,7%) nu au comorbidități.

Din analiza comparativă a bărbaților și a femeilor cu diferite niveluri de comorbi-

TABELUL IV

Distribuţia morbidităţilor pe aparate şi sisteme la persoanele asistate

MORBIDITĂŢI	COD ICD-10-AM	Bărbaţi	Femei
		Cazuri	Cazuri
Bolile ochiului şi ale anexelor sale	H00-H59	0	3
Boli endocrine, de nutriţie şi metabolism	E00-E89	1	1
Bolile urechii şi apofizei mastoide	H60-H95	1	2
Bolile aparatului digestiv	K00-K93	3	4
Bolile sistemului osteo-articular, ale muşchilor şi ţesutului conjunctiv	M00-M99	7	7
Bolile aparatului respirator	J00-J99	10	1
Bolile sistemului nervos	G00-G99	10	11
Bolile aparatului circulator	I00-I99	11	14
Tulburări mentale şi de comportament	F00-F99	13	22

TABELUL V

Comorbidităţile asociate la lotul de persoane asistate

COMORBIDITĂŢI	Femei		Bărbaţi	
	Cazuri	%	Cazuri	%
1 diagnostic	11	28,2%	16	45,7%
2 diagnostice	13	33,3%	6	17,1%
3 diagnostice	11	28,2%	11	31,4%
4 diagnostice	4	10,3%	2	5,7%
TOTAL	39	100,0%	35	100,0%

TABELUL VI

Distribuţia persoanelor cu diferite grade de handicap în funcţie de sex

	Gradul de handicap	Număr de persoane	Procent din totalul persoanelor cu handicap de acelaşi sex
FEMEI	I	3	15,8%
	II	14	73,7%
	III	2	10,5%
BĂRBAŢI	I	5	38,5%
	II	7	53,8%
	III	1	7,7%

ditate rezultă că nu sunt diferenţe semnificative statistic, indiferent de numărul diagnosticelor asociate ($p > 0,05$).

Dintre cele 74 de persoane internate, 32 (43,24%) prezintă handicapuri de gradul I, II sau III. Dintre cele 32 de persoane cu

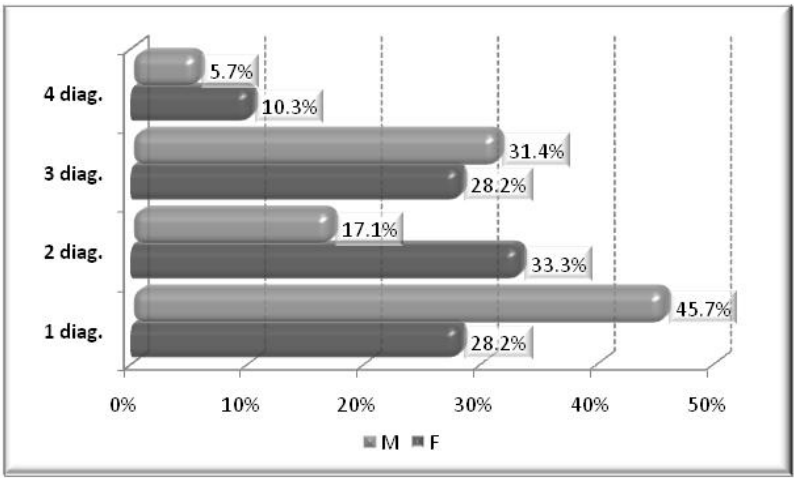


Fig. 3. Reprezentarea morbidităţilor asociate existente la persoanele asistate

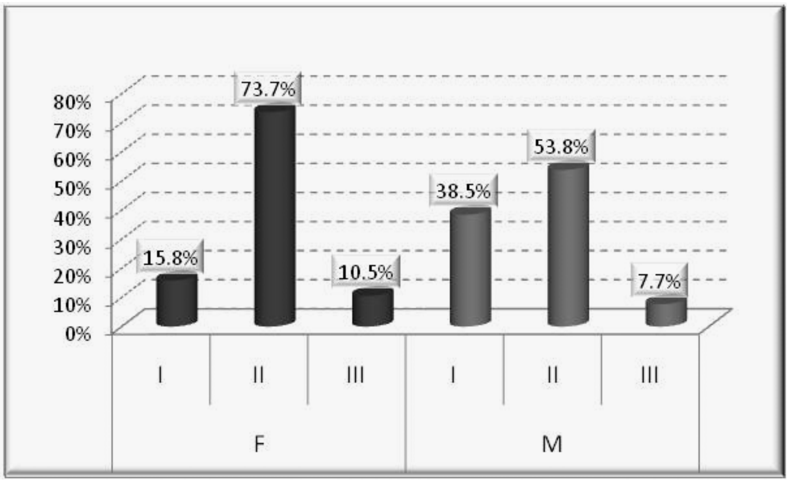


Fig. 4. Distribuţia după sex persoanelor cu diferite grade de handicap

diferite grade de handicap 19 sunt de sex feminin şi 13 de sex masculin (tab. VI).

La persoanele de ambele sexe cu acest diagnostic predomină gradul II de handicap (73,7% dintre femei şi 53,8% dintre bărbaţi).

Din figura 4 se remarcă o repartiţie asemănătoare pe grade de handicap, la cele două sexe. Din analiza comparativă a bărbaţilor şi a femeilor cu diferite grade de handicap rezultă că nu sunt diferenţe semnificative statistic, indiferent de nivelul de gravitate a handicapului ($p > 0,05$).

CONCLUZII

Persoanele din mediul rural (59,46%) recurg la acest serviciu social de asistenţă într-o proporţie mai mare decât cele din mediul urban (40,54%).

Majoritatea persoanelor din centrul de asistenţă este reprezentată de femei (52,70%).

Dintre persoanele asistate, cele de vârsta a III-a reprezintă 25,68% şi cele de vârsta a IV-a 48,64%. Un fapt mai puţin obişnuit este acela că un procent de 25,68% este reprezentat de persoanele asistate adulte cu vârste sub 65 de ani.

Durata medie de şedere în centru este de 6 ani şi 5 luni (DS=5 ani şi 11 luni). Femeile din mediul rural au o durată medie de şedere în centru mai mare decât cea a femeilor asistate care provin din mediul urban (diferenţe slab semnificative $p=0{,}0646$).

Bărbaţii asistaţi prezintă afecţiuni respiratorii într-o proporţie semnificativ mai mare decât femeile ($p=0{,}0049$). În cazul celorlalte 8 categorii de diagnostice conform *ICD-10-AM* nu au fost identificate diferenţe semnificative între persoanele instituţionalizate (bărbaţi şi femei).

Evaluarea comparativă a bărbaţilor şi a femeilor cu diferite niveluri de comorbiditate nu a identificat diferenţe semnificative statistic, indiferent de numărul diagnosticelor asociate.

Dintre persoanele asistate 43,24% prezintă grade diferite de handicap, iar dintre persoanele cu handicap 59,37% sunt femei. Repartiţia cazurilor în funcţie de gravitatea handicapului este similară la cele două sexe.

Starea de sănătate a persoanelor vârstnice instituţionalizate se degradează vizibil de la o decadă la alta, ceea ce impune o atenţie deosebită din partea medicului instituţiei, pentru a preveni extinderea comorbidităţilor, care complică managementul cazului medical.

BIBLIOGRAFIE

1. Laurent R. Transição demográfica e transição epidemiológica. În: *Congresso Brasileiro de Epidemiologia*, Rio de Janeiro: ABRASCO, 1990.
2. Oliveira IC, Lins IB. Projeção de população do Brasil por sexo e idade para periodo 1980-2050: Revisao. În: *Diretoria de Pesquisas-DPE. Coordenaçao de População e Indicadores Socials (COPIS)*, 2004.
3. Chodosh J, Morton SC, Mojica W et al. Met analysis: chronic disease management programs for older adults. *Ann Intern Med* 2005; 143: 427-438.
4. Bălăceanu-Stolnici C. *Geriatrie practică*, Bucureşti: Ed. Medicală Amaltea, 1998.
5. *** Centrul Naţional de Clasificare în Sănătate (Sydney) *Clasificarea Internaţională şi Statistică a Bolilor şi Problemelor de Sănătate Înrudite, Revizia 10, Modificarea Australiană*, Bucureşti, 2002.
6. Azoicăi D, Boiculese L, Pisică-Donose G. *Noţiuni de metodologie epidemiologică şi statistică medicală.* Iaşi: Ed. Edit DAN, 2001.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

RESEARCHES OF THE NITRITE/NITRATE PRESENCE AND OTHER CHEMICAL COMPOUNDS IN SOME WATER SOURCES FROM RURAL AREA OF NEAMŢ COUNTY

Ecaterina Niţuc[1], V. Năstase[1], Diana Diaconu[1], G Mihăilescu[2]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Pharmacy
Environmental and Food Chemistry Department
1. Discipline of Analytical Chemistry
2. Centre of Public Health Neamţ

RESEARCHES OF THE NITRITE/NITRATE PRESENCE AND OTHER CHEMICAL COMPOUNDS IN SOME WATER SOURCES FROM RURAL AREA OF NEAMŢ COUNTY (Abstract) : Water is one of the main dietary components and his quality may be influenced the health status of the population. **Material and methods** : We investigated the water quality (by ten chemical parameters) delivered to the rural population (Neamţ district), from the public water supply systems (n=10) with ground water sources and 60 well waters in same area. For determinations of the investigated chemical compounds, spectrophotometric, complexonometric and volumetric methods were performed. Statistical analysis was applied to analyze of data. **Results** : The regression analysis between nitrate-organic matters, nitrite-chlorides, nitrate-total hardness shows strong negative and positive relationships as r=0.7631, r=0.7252, r=-0.777, and very low correlations between other chemical parameters. **Conclusions** : The results revealed that chemical parameters ranged between the admissible limits for drinking water. **Key words** : DRINKING WATER QUALITY, NITRITE, NITRATE

Access to sufficient supply of safe water is essential in maintaining public health (1). Situation with inadequate water supply directly and indirectly affect of human health (2,3,4). A number of non communicable diseases are frequent among rural residents because of high content of toxic chemical compounds in their drinking water sources (5,6,7,8).

Ground water that was exploited from aquifers is primary source of fresh water from drinking, domestic and agricultural use (9,10).

In rural areas of Moldova territory, including Neamţ district, the rural population supplied with drinking water sources and spring capture. In generally, ground water is unpolluted and is therefore processed with chlorine or chloramines before distributing to the consumers. In rural localities population used for drink unchlorinated well waters.

The purpose of this study, conducted in year 2007, was :

- to examine the chemical quality of drinking water distributed in Urecheşti, Poiana Teiului, Izvorul Muntelui, Pângăraţi, Tarcău, Podoleni, Borleşti, Secuieni, Piatra Şoimului and Săbăoani localities.
- to investigate the major chemical components of the well waters (n=60) existing in studied area.

MATERIAL AND METHODS

A total of the 120 drinking water samples were collected and analyzed for 10 chemical parameters. Organic matter has been determined by oxidation with potassium

TABLE I

The means values of some measured parameters of drinking water distributed in study area (n=60)

Localities	S.O. (mgO_2/L)	NH_4^+ (mg/L)	NO_2^- (mg/L)	NO_3^- (mg/L)	Cl^- (mg/L)	TH (°G)
Urecheşti (n=6)	0.719 ± 0.244	ND	0.028 ± 0.007	47.23 ± 3.74	45.16 ± 0.75	21.15 ± 0.78
Poiana Teiului (n=6)	0.306 ± 0.095	ND	0.020 ± 0.005	24.00 ± 3.22	22.50 ± 3.06	14.60 ± 1.66
Izvorul Muntelui (n=6)	0.281 ± 0.028	ND	0.016 ± 0.003	14.12 ± 2.59	29.83 ± 3.54	14.26 ± 0.13
Pângăraţi (n=6)	0.963 ± 0.139	ND	0.022 ± 0.003	18.49 ± 1.06	42.66 ± 2.61	11.72 ± 0.45
Tarcău (n=6)	1.123 ± 0.154	ND	0.013 ± 0.002	11.54 ± 2.03	25.66 ± 2.94	20.42 ± 1.61
Podoleni (n=6)	0.170 ± 0.032	ND	0.025 ± 0.0015	20.68 ± 1.68	21.00 ± 1.20	18.38 ± 0.32
Borleşti (n=6)	2.110 ± 0.245	0.005	0.027 ± 0.002	39.25 ± 10.41	14.81 ± 1.50	32.25 ± 2.16
Secuieni (n=6)	0.265 ± 0.138	ND	ND	38.82 ± 3.24	35.16 ± 0.75	17.95 ± 0.99
Piatra Şoimului (n=6)	0.606 ± 0.084	ND	ND	36.03 ± 2.92	32.83 ± 1.94	9.047 ± 0.17
Săbăoani (n=6)	1.262 ± 0.125	ND	0.015 ± 0.022	**90.02 ± 3.29**	47.66 ± 2.66	26.86 ± 2.51

permanganate. Total hardness (TH) and calcium (Ca^{2+}) were measured by EDTA titrimetric method. Nitrate (NO_3^-) was estimated by colorimetry with phenoldisulfonic acid and ammonium ions (NH_4^+) by testing with Nessler reactive. Nitrite (NO_2^-) was determined using spectrophotometric method with sulfanilamide. A UV-visible spectrophotometer (Shimadzo) was used for recording and measuring the absorbance. Other chemical parameters were measured using standardized methods (11).

The statistical analysis includes description statistics of the water quality parameters.

Correlation analysis was also conducted to show the relationships between measured parameters of drinking water.

RESULTS AND DISCUSSIONS

The drinking water samples were analyzed for the principal chemical compounds : cations (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Na^+, K^+, NH_4^+), anions (NO_2^-, NO_3^-, HCO_3^-, Cl^-), organic matter (S.O.) and total hardness (TH).

The results obtained for the water samples are depicted in Tables I and II. The suitability of drinking water has been examined with reference to Romanian sanitary norms (11) and WHO, 2004 (12).

In all of the water samples the level of organic matter concentrations was situated in the admissible limit (5 mgO_2/L). From the chemical parameters we insist to measurement of nitrogen species (NH_4^+, NO_2^-, NO_3^-), especially nitrate (NO_3^-) because of the health problems generated by consumption of the water with the high concentration of this pollutant (5). As is evident from the results, the water samples collected in this area are nitrate within the desirable limit at 50 mg/L, and low nitrite levels (tab.I, tab. II).

Figures 1 and 2 showed the minimum

TABLE II

The variations of chemical parameters of the well waters (n=60)

Localities	S.O. (mgO_2/L)	NH_4^+ (mg/L)	NO_2^- (mg/L)	NO_3^- (mg/L)	Cl^- (mg/L)	TH (°G)
Urecheşti (n=6)	0.937 ± 0.188	ND	0.053 ± 0.038	28,28 ± 6.193	94.356 ± 68.31	23.068 ± 6.72
Poiana Teiului (n=6)	1.650 ± 0.684	0.040 ± 0.018	0.033 ± 0.011	26.74 ± 8.42	75.57 ± 30.039	26.114 ± 8.80
Izvorul Muntelui (n=6)	2.220 ± 1.046	ND	0.029 ± 0.010	14.88 ± 5.79	69.433 ± 25.44	32.133 ± 11.90
Pângăraţi (n=6)	0.910 ± 0.226	ND	0.038 ± 0.011	20.34 ± 12.22	96.571 ± 30.897	41.47 ± 20.80
Tarcău (n=6)	1.017 ± 0.390	ND	0.028 ± 0.090	17.58 ± 6.97	52.43 ± 21.55	60.090 ± 29.44
Podoleni (n=6)	0.387 ± 0.658	ND	0.029 ± 0.011	**50.68 ± 11.74**	69.482 ± 30.41	22.033 ± 10.24
Borleşti (n=6)	1.370 ± 0.380	0.067 ± 0.028	0.057 ± 0.031	11.41 ± 6.64	70.045 ± 42.88	48.030 ± 20.551
Secuieni (n=6)	3.600 ± 0.790	ND	0.031 ± 0.014	34.30 ± 11.11	90.421 ± 62.42	20.144 ± 8,35
Piatra Şoimului (n=6)	1.810 ± 0.900	ND	0,044 ± 0,009	27.71 ± 12.58	111.143 ± 54.48	33.104 ± 28.52
Săbăoani (n=6)	2.060 ± 0.710	0.055 ± 0.021	0.092 ± 0.0043	47.04 ± 14.06	80.714 ± 26.171	23.110 ± 7.11

TABLE III

Correlation matrix among the chemical constituents of drinking water

	S.O.	NO_2^-	NO_3^-	TH	HCO_3^-	Cl^-	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Na^+	K^+
S.O.	1									
NO_2^-	-0.615	1								
NO_3^-	**0.7361**	-0.575	1							
TH	0.995	0.5695	**-0.777**	1						
HCO_3^-	-0.087	-0.294	-0.293	0.152	1					
Cl^-	-0.354	**0.7252**	-0.596	0.348	0.3468	1				
Ca^{2+}	-0.141	-0.05	-0.343	0.169	-0.336	-0.326	1			
Mg^{2+}	0.1872	0.1663	0.0998	-0.21	-0.835	-0.36	0.418	1		
Na^+	0.6668	-0.475	0.435	-0.66	0.3838	0.0674	-0.17	-0.501	1	
K^+	0.1095	-0.45	0.5189	-0.13	-0.56	-0.932	0.355	0.44	-0.28	1

and maximum values of the nitrate concentrations registered in the water samples (the maximum values: Podoleni 50.68±11.74 mg/L, Săbăoani 90.02±3.29 mg/L).

The study of tables I and II revealed that the concentrations of ammonium ions and nitrite varies from no detected to 0.092±0.0043 mg/L.

The analytical data showed that chlorides (Cl^-) concentrations were in the range of 14.81±1.5 mg/L (Borleşti) to 47.66±2.66 mg/L (Săbăoani), and between 52.43±21.55 mg/L to 111.14±54.48 mg/L in well waters.

The concentrations in the admissible limits of Ca^{2+}, Mg^{2+}, Na^+, K^+, HCO_3^-, TH were found.

The relationships between the water qua-

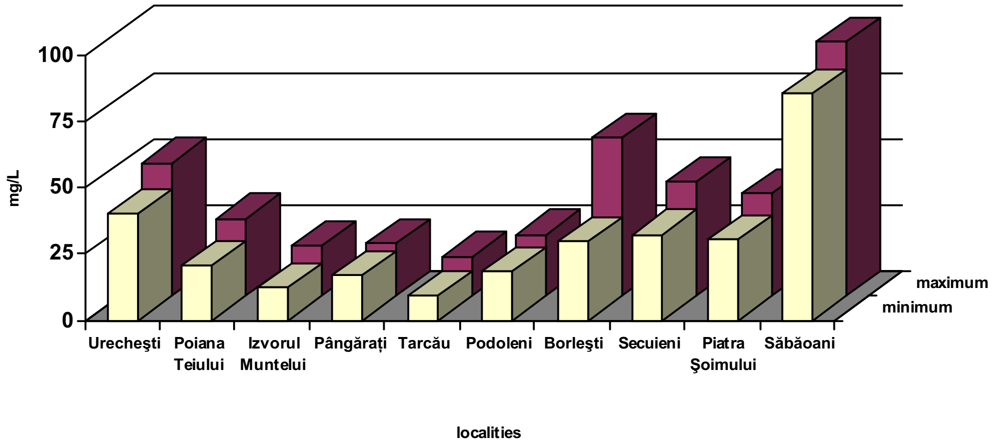


Figure 1. Nitrate in the drinking water from the public water supply system

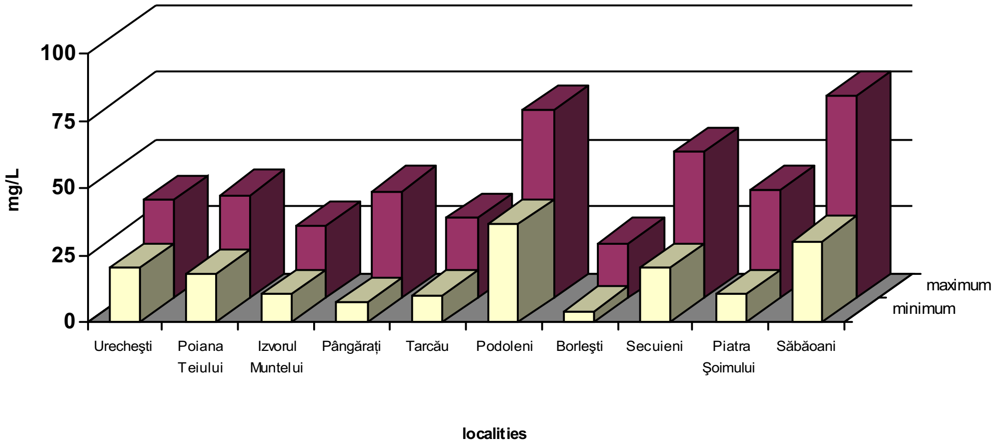


Figure 2. Nitrate in the well waters

lity variables distributed in Săbăoani are shown from the correlation matrix given in table III. It shows that nitrates had a positive and significant correlation with organic matter ($r=0.7361$, $p<0.05$) and nitrite with chloride ($r=0.7252$, $p<0.05$), while negative and significant correlation between nitrate and TH ($r=-0.777$, $p<0.05$).

CONCLUSIONS

Water rapidly absorbs both natural and man-made substances, generally making water unsuitable for drinking without some form of treatment. Ground water is potentially vulnerable to pollution in areas particularly where water tables are shallow (6).

In studied area of Neamţ district some 10% of water usage is from ground water and ground water provides 28% of domestic water supply.

This study involves determination of the principal chemical parameters of drinking water from some water sources (tap water and well waters) in rural area of Neamţ district.

Our analytical data revealed the variation of these parameters in the admissible limits in conformity with the Romanian norms.

However, we remark the presence of nitrate in the high concentrations in few well waters in Săbăoani locality. No significant differences between the levels of the chemical compounds in the tap and well waters were found.

REFERENCES

1. Fawell JK, Nieuwenhuijsen MY. Contaminants in drinking water. *Br Med Bul* 2003 ; 68 : 199-208.
2. Rogan WJ, Brady MT. Drinking water from private wells and risks to children. *Pediatrics* 2009 ; 123 (6) : e1123-e1137.
3. Monarca S, Kozisek F, Craun G. Drinking water hardness and cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009 ; 11 (6) : 735-736.
4. Vasilov M, Condrea St, Cristea A et al. Trend of methemoglobinemia cases in Eastern Romania. *J Prev Med* 2001, 9 (2) : 11-19.
5. Rylander R. Drinking water constituents and disease. *J Nutr* 2008 ; 138 : 423S-425S.
6. Kim E, Little JC, Chiu N. Estimating exposure to chemical contaminants in drinking water. *Environ Sci Technol* 2004 ; 38 (6) : 1799-1806.
7. Poweson DS, Addiscott TM, Benjamin N et al. When does nitrate become a risk for humans ? *J Environ Qual* 2008 ; 37 (2) : 291-295.
8. Niagelova N, Mclmurry SP, Voice TC et al. Nitrogen species in drinking water indicate potential exposure pathway for Balkan endemic nephropathy. *Environ Pollut* 2005 ; 134 (2) : 229-237.
9. Rizak S, Hrudley SF. Drinking water safety : challengers for community-managed system. *J Water Health* 2008 ; 6 (suppl 1) : 33-41.
10. Howd RA. Can we protect every body from drinking water contaminants ? *Int J Toxicol* 2002 ; 21 (5) : 389-395.
11. xxx : Low no. 458/2002.
12. xxx : Guidelines for Drinking Water Quality. WHO Geneva 2004 ; Vol.1.

NOUTĂŢI

EFECTELE BENEFICE ALE UTILIZARII ANTIBIOTICELOR IN BPOC

Exacerbările din bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) sunt tratate, de obicei, cu antibiotice şi corticosteroizi. Datele din literatura de specialitate sunt contradictorii în ceea ce priveşte utilitatea antibioticelor. Studiile anterioare demonstrau un efect favorabil semnificativ, pe termen scurt, al tratamentului cu antibiotice la pacienţii foarte severi şi la cei spitalizaţi. Studiul de faţă a demonstrat şi beneficii pe termen lung la pacienţii trataţi de medicii de familie. Deşi recuperarea după o exacerbare poate fi iniţial rapidă, revenirea la starea anterioară exacerbării poate dura mult timp. Reexacerbările timpurii sunt mai frecvente la pacienţii cu un status al sănătăţii deficitar, după exacerbare şi la pacienţii cu BPOC sever. Pacienţii cu exacerbări frecvente au o calitate a vieţii scăzută, risc ridicat de spitalizare şi mortalitate înaltă. De asemenea, aceşti pacienţi generează costuri mai mari. Adăugarea de antibiotice la corticosteroizii administraţi oral, în timpul exacerbărilor BPOC-ului a fost asociată cu reducerea riscului de exacerbări ulterioare. Mai mult, s-a observat o supravieţuire superioară a pacienţilor trataţi cu antibiotice şi corticosteroizi. Aceste date vor avea un impact major asupra managementului exacerbărilor BPOC-ului (Bresser RP, Prins JM, Schellevis F, Verheij TJM, Bindels PJE. Reduced risk of next exacerbation and mortality associated with antibiotic use in COPD. *Eur Respir J* 2009 ; 33 : 282–288).

Elena Cojocaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

IMPORTANŢA DIAGNOSTICULUI DE LABORATOR ÎN ALOIMUNIZAREA PRIN SARCINĂ ŞI BOALA HEMOLITICĂ A NOULUI NĂSCUT (BHNN)

Dana Paula Florea
Centrul Regional de Transfuzie Sanguină Târgu-Mureş

THE IMPORTANCE OF LABORATORY DIAGNOSIS IN ALLO-IMMUNIZATION THROUGH PREGNANCY AND HEMOLYTHIC DISEASE OF THE NEWBORN (Abstract) : BHNN is an affection in which life duration of fetus red cells is decreased by means of maternal antibodies opposing certain antigenes inherited from the father.The present study will prove the importance of laboratory tests in the diagnosis of alloimmunization through pregnancy and BHNN. **Material and method** : Laboratory determinations were performed between March 2008 and February 2009 on samples from 187 Rh negative pregnant female with incompatible pregnancy and Rh D positive new borns ; there was used a certain algorithm for and identifying. **Results** : After applying the proposed algorithm, 4,2% of the cases were discovered to be immunizated, whereas 2.6% of the cases were BHNN. As the specificity of irregular antibodies involved, 62.5% were anti D, 25% anti Kell and 12.5% anti E. The results show the fact that the incidence of these pathological entities is far more extended than in other countries. **Conclusions** : Owing to the fact that alloimmunization by pregnancy and BHNN is still a frequent phenomenon, an attentive supervision is very important both for preparing the pacient and the medical team aiming to prevent perinatal morbidity. **Key words** : ALLO--IMMUNIZATION BY PREGNANCY, HEMOLYTIC DISEASE OF THE NEWBORN, IRREGULAR ANTIBODIES

Boala hemolitică a noului născut (BHNN) este o afecţiune în care durata de viaţă a hematiilor fetale este redusă prin acţiunea anticorpilor materni îndreptaţi contra unor antigene moştenite de la tată (1,2). Evenimentul fiziopatologic aflat la originea acestei afecţiuni este transferul sângelui fetal în circulaţia maternă sau hemoragia feto-maternă (HFM), urmată de sinteza anticorpilor (2). Anticorpii implicaţi sunt din clasa IgG 1 şi 3, singurii capabili să treacă bariera placentară. Aceştia sensibilizează eritrocitele fetale care vor fi distruse în splină. În funcţie de specificitatea anticorpilor implicaţi, BHNN se clasifică în trei forme etiologice :

1. Prin anticorpi anti D singuri sau în asociere cu anti C, anti E
2. Prin alţi anticorpi din sistemul Rh (C, E,c,e) sau din alte sisteme de grup sanguin (Kell, Duffy, Kidd, M)
3. Prin anticorpii imuni anti AB, anti A şi anti B.

În afară de BHNN prin anticorpi anti AB care poate surveni şi la prima sarcină, anticorpii materni de tip IgG se produc după o imunostimulare la femei care au venit în contact cu acelaşi antigen prin alte sarcini şi/sau transfuzii (2,3,4,5).

Prezenţa aloimunizării materne trebuie diagnosticată precoce în timpul sarcinii prin depistarea şi identificarea aloanticorpilor antieritrocitari iar după naştere prezenţa anticorpilor IgG materni pe hematiile fetale trebuie evidenţiată prin testul Coombs Direct (TCD) din sângele de cordon (6,7).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul de faţă arată prevalenţa cazurilor de aloimunizare la gravidele Rh negativ monitorizate în laboratorul nostru şi demonstrează importanţa testelor de depistare a aloanticorpilor materni în timpul sarcinii .

Testările s-au efectuat în perioada martie 2008-februarie 2009 iar pacienţii incluşi în studiu au fost gravide Rh negativ cu sarcina incompatibilă şi nou-născuţi Rh D pozitiv provenind de la aceste mame.

Protocolul de lucru a cuprins :

1. Determinarea grupei sanguine ABO Rh--la gravidă şi nou născut
2. Determinarea Rh D slab-la gravidă
3. Depistarea şi identificarea anticorpilor iregulari antieritrocitari- la gravidă
4. Evaluarea cantitativă a anticorpilor prin titrare-la gravidă
5. TCD - la nou-născut.

Toate determinările s-au efectuat prin metoda aglutinării în gel (reactivi Dia Med), astfel :

- Determinare grup ABO Rh : testul globular cu cartele A B O–Rh (10 μl suspensie eritrocite 3% în Liss, centrifugare 10 min., citire) ; test seric cu cartele NaCl/enzyme (50 μl hematii test A B O + 50 μl ser de cercetat, centrifugare 10 min., citire).
- TCD cu cartele ABO Rh AHG nou născuţi (50 μl suspensie hematii de cordon în Liss) .
- Depistare de anticorpi iregulari antieritrocitari : cu panel din 3 hematii în cartele NaCl/enzyme (50 μl suspensie O, 8% eritrocite panel + 20 μl ser de cercetat ; 15 min. incubare la 37şC, 10 min. centrifugare, citire)
- Identificare de anticorpi iregulari antieritrocitari : cu panel de identificare din 11 hematii.

REZULTATE

În perioada de studiu s-au efectuat determinări la 187 gravide Rh negativ care s-au prezentat la laboratorul de imunohematologie al Centrului Regional de Transfuzie Sanguină Târgu Mureş şi 187 nou-născuţi la Spitalul Clinic Universitar de Urgenţă.

A. În cazul gravidelor, 40 (21,3%) au fost primigeste, primipare şi fără antecedente transfuzionale iar 147 (78,7%) au avut în anamneză sarcini şi transfuzii. În funcţie de vârsta sarcinii, 114(60,9%) erau în primul trimestru de sarcină, 38 (20,3%) în trimestrul II şi 35 (18,7%) în trimestrul III.

Depistarea anticorpilor iregulari antieritrocitari a fost pozitivă în 8 cazuri (4,2 %), toate fiind din categoria celor cu sarcini şi transfuzii în antecedente.

Din cele 8 cazuri cu aloimunizare, 6 (75%) s-au depistat cu ocazia primei prezentări la laboratorul nostru. La 2 cazuri (25%) depistarea s-a efecutat în ultimele 2 luni de sarcină, acestea găsindu-se anticorpi iregulari antieritrocitari cu titru de peste 1/128.

În privinţa specificităţii aloanticorpilor identificaţi, s-au găsit următoarele rezultate :

- anticorpi anti D -5 cazuri (62,5%)
- anticorpi anti Kell -2 cazuri (25%)
- anticorpi anti E -1 caz (12,5%)

B. În aceeaşi perioadă s-au efectuat determinări din sânge de cordon la 187 nou--născuţi din sarcina incompatibilă Rh, 5 cazuri (2,6%) au avut un TCD pozitiv şi diferite forme de BHNN.

DISCUŢII

Majoritatea gravidelor imunizate au fost depistate în primul trimestru de sarcină şi evoluţia titrului anticorpilor s-a urmărit sistematic. În câteva cazuri în care prezentarea a fost tardivă, titrul anticorpilor a fost mare şi deci riscul de afectare a sarcinii a fost crescut.

Din analiza datelor obţinute se remarcă un procent ridicat de cazuri cu aloimunizare şi faptul că imunizarea anti D este pe primul loc. Trebuie să remarcăm faptul că în ţările în care imunoprofilaxia anti D se aplică pre şi postnatal, procentul aloimunizării anti D prin sarcină este de sub 1%.

De asemenea, conform cu alte date din laboratoare similare ale reţelei naţionale de transfuzie sanguină, numărul cazurilor de BHNN este mult mai mare faţă de alte ţări din Europa şi SUA.

Analizând toate datele disponibile, am identificat câteva cauze mai importante pentru procentul mare de aloimunizare din România :

- întreruperea programului naţional de imunoprofilaxie anti-D în perioada 1990 – 1998
- neincluderea reţelei de transfuzie sanguină în programele naţionale de prevenire a BHNN începând din anul 2001 a făcut foarte dificilă monitorizarea cazurilor cu aloimunizare
- lipsa registrului naţional al gravidelor imunizate
- din cauza resurselor limitate de sânge Rh negativ transfuzabil, în urgenţele majore se administrează frecvent sânge Rh D pozitiv femeilor aflate la vârsta procreaţiei ; rezultă aloimunizare prin transfuzie cu aceleaşi consecinţe pentru o sarcina ulterioară
- în anumite cazuri, doza de IgG este suficientă dar nu se absoarbe total de la locul injectării, în special la femeile obeze
- chiar în cazurile de efectuare a imunoprofilaxiei, controlul eficienţei prin depistarea anticorpilor anti-D pasiv în serul lăuzei şi evaluarea HFM nu se practică de rutină
- la femeile care sunt deja imunizate şi au o HFM masivă cu ocazia naşterii, imunoprofilaxia nu mai are efect

Credem că situaţia poate fi îmbunătăţită prin efectuarea corectă a imuno-profilaxiei anti D care include verificarea eficacităţii ei (prin evidenţierea anti D pasiv) şi practicarea de rutină a unui test de evaluare cantitativă a HFM cu scopul de a adapta corect dozele de imunoglobulină anti D administrate, mai ales în cazurile în care se suspectează o HFM masivă (peste 30 ml). În prezent, în România nu se efectuează de rutină controlul imunoprofilaxiei anti D iar aceasta se efectuează doar postnatal. De asemenea, la noi în ţară nu se efectuează nici un test de evaluare a HFM la gravidele cu risc.

CONCLUZII

Medicul care are în îngrijire parturienta trebuie să cunoască în detaliu toată patologia hematologică care poate la un moment dat să prejudicieze sarcina şi fiindcă aloimunizarea este un eveniment frecvent, diagnosticul său precoce are o importanţă deosebită. Supravegherea riguroasă în timpul sarcinii este foarte importantă pentru pregătirea atât a pacientei cât şi a echipei medicale în vederea prevenirii morbidităţii perinatale.

BIBLIOGRAFIE

1. Moise KJ. Red blood cell alloimmunization în pregnancy. *Semin Hematol* 2005 ; 42 : 169-178.
2. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras *M. Blood Transfusion in Clinical Medicine*. Oxford : Blackwell Scientific Publications, 2005, 11th edition, 496-545.
3. Bowman JM. Alloimune hemolitic disease of the newborn. In : Williams WJ, Beutlar E, Erslav AJ Lichtman MA editors. *Hematology*. New York : Mc Graw-Hill, 1990, 687-693.
4. Bell SC, Billington WD. Anti fetal alloantibody in the pregnant female. *Immuno Rev* 1983 ; 75 : 5-30l.
5. Ansart-Pirenne H, Rouger P, Noizat-Pirenne F. L´allo-immunisation anti-érythrocytaire : mécanismes cellulaires. *Transfus Clin Biol* 2005 ; 12 : 135-141.
6. *** American Association of Blood Banks. *Tehnical Manual.* 12th ed. Bethesda, 1996, 176-178.
7. Ahaded A, Brossard Y, Debbia M et al. Quantitative determination of anti-K(KEL1)IgG and IgG subclasses in the serum of severely alloimmunized pregnant women by ELISA. *Transfusion* 2002 ; 40 : 1239-1245

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

MEDICINĂ DENTARĂ **ACTUALITĂŢI**

SUPRASOLICITAREA OCLUZALĂ – FACTOR DE RISC ÎN PROTEZAREA PE IMPLANTURI

V. Dănilă[1], M. Augustin[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Catedra de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială
1. Disciplina de Chirurgie Dento-alveolară
Universitatea de Medicină şi Farmacie "C. Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină Dentară
2. Catedra de Implantologie

OCLUSSAL OVERLOAD – A RISK FACTOR IN IMPLANT BASED PROSTHESES. REVIEW (Abstract): The aim of the study was to perform a review of the literature data in regard to the main causes leading to failure of the dental implants and subsequently, of the implant based prostheses. Besides biological risk factors as infection, oclussal overload is considered the main mechanical risk factor being responsible for weakening or fracturing of the fixation screws, fracturing of the prosthesis or even of the implants. Understanding the fundamental differences between the natural dental structures and the implants may lead to a rigorous oclussal control as a key factor to success of implant born prosthesis. Among these, the periodontal ligament is of outmost importance because it allows a physiological-functional adjustment of oclussal stress in the longitudinal axis of the natural teeth and adaptation to the oclussal stress changes. In conclusion, the absence of parodontalligament may lead to oclussal overload and implant failure due to lack of adjustment of oclussal forces intensity and axial transmission of these forces, as well as the absence of periodontal proprioceptors. **Key words**: IMPLANTS; OCLUSSAL OVERLOAD; PARODONTAL LIGAMENT; PROSTHESES

În numeroase studii se afirmă că supraîncărcarea ocluzală poate induce eşecul implantar chiar şi în cazul implanturilor care înainte de etapa de protezare prezentau o bună osteintegrare (1,2,3,4,5,6). Există însă şi autori care susţin că pierderea osoasă periimplantară şi consecutiv eşecul osteointegrării implanturilor orale au drept cauză primară complicaţiile biologice, mai precis infecţia de diferite cauze a ţesuturilor periimplantare (7,8).

Pe lângă complicaţiile biologice, Schwarz a arătat că există o serie de complicaţii de natură mecanică pe care le generează supraîncărcarea ocluzală a implanturilor orale / suprastructurilor protetice pe implanturi cum ar fi: slăbirea /fractura şuruburilor de fixare a bonturilor protetice la implant, fractura protezelor pe implanturi, fracturi ale implanturilor etc. (9).

Spre deosebire de unităţile odonto-parodontale naturale, implanturile sunt structuri care vor suferi un fenomen de anchiloză la nivelul osului, deci vor fi private de acţiune proprioceptivă, pe de o parte, iar pe de altă parte de efectul de amortizor al şocurilor pe care îl deţine ligamentul parodontal. De multe ori osul alveolar din jurul implanturilor acţionează ca un punct de sprijin al unei pârghii la acţiunea unei forţe aplicate pe implant (aceasta acţionează ca o forţă de îndoire), fapt care face ca ţesuturile periim-

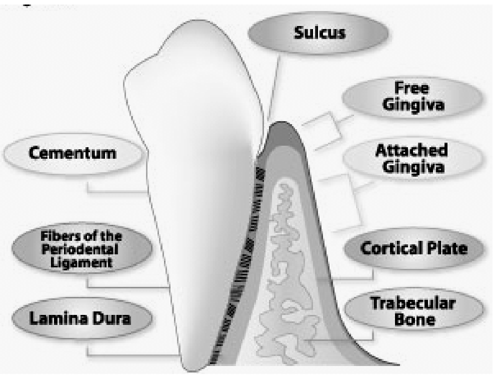


Fig. 1. Ligamentul parodontal

plantare să fie mult mai susceptibile la resorbţia osoasă sub acţiunea unei forţe (10).

Studiile existente în literatură demonstrează că succesul de lungă durată a restaurărilor protetice implanto-purtate se poate obţine printr-un control foarte riguros al ocluziei (1,2,11). Ca urmare, înţelegerea diferenţelor fundamentale care există între structurile dentare naturale şi implanturile orale precum şi a modului în care forţele ocluzale (fie ele în limite normale sau excesive) dezvoltate în momentul exercitării funcţiilor aparatului dento-maxilar influenţează comportamentul implantar, reprezintă un deziderat fundamental pentru practician.

Datorită considerentelor de natură etică în principal, marea majoritate a studiilor existente în literatură sunt fie studii *in vitro*, fie studii *in vivo* dar realizate pe animale (maimuţe), fie studii retrospective (10).

Discuţia despre ocluzia funcţională pe implanturi trebuie să ia în considerare în primul rând diferenţele fundamentale care există între structurile dentare naturale şi substituenţii artificiali ai acestora, implanturile orale. Astfel, deşi diferenţele de natură biologică şi fiziologică sunt pe deplin cunoscute, există şi în prezent controverse şi enigme legate de implicaţiile de natură biomecanică ce derivă din aceste diferenţe (12,13).

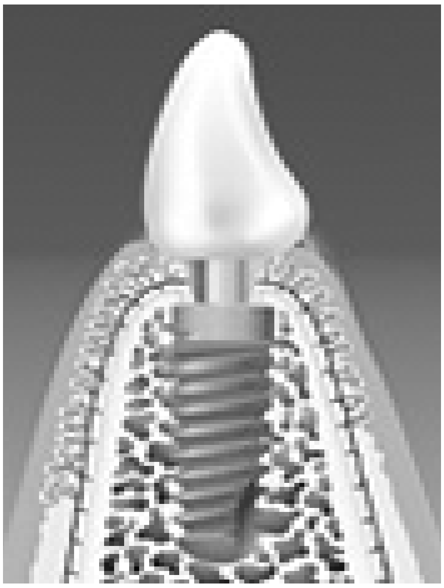


Fig. 2. Implantul în contact direct cu osul

Prima şi cea mai importantă deosebire este legată de raportul care se stabileşte între implant/dinte natural şi os. Astfel, în timp ce dintele se ancorează la osul alveolar prin intermediul ligamentului parodontal, implantul vine în contact cu acesta de manieră directă (fig. 1, fig. 2). Acest fapt face ca dintele natural să prezinte un grad de mobilitate la nivelul alveolei de aproximativ 25-100 μm in timp ce implantul dentar bine osteointegrat are o mobilitate 3-5 μm (14,15).

Ligamentul parodontal este orientat de o manieră funcţională în sensul transmiterii axiale a forţelor dezvoltate la nivel ocluzal pe dinţii naturali, fapt care conduce la ajustarea fiziologic-funcţională a stresului ocluzal în lungul axului longitudinal al dinţilor naturali pe de o parte, iar pe de altă parte permite adaptarea la modificările de solicitare ocluzală. Mobilitatea fiziologică a dinţilor naturali mai permite şi adaptarea acestora la forţele de deformare sau torsiune care pot acţiona asupra maxilarelor (15,10). În momentul punerii în sarcină , deplasarea dinţilor naturali începe cu faza de complianţă parodontală, care este non-liniară şi complexă, urmată apoi de o a

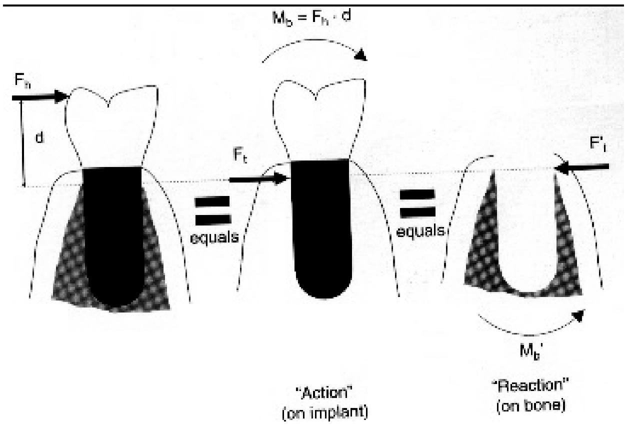


Fig. 3. Reprezentarea forţelor la nivelul implantului şi osului ce înconjoară implantul

doua etapă de mişcare reprezentată de angajarea dintelui la nivelul alveolei (14).

Spre deosebire de acest comportament al dinţilor naturali, implantul dentar pus în sarcină se deformează de o manieră liniară şi elastică, deplasarea acestuia la nivelul osului alveolar depinzând direct de gradul de elasticitate al structurii osoase.

Deci, dacă în momentul încărcării ocluzale a dintelui natural ligamentul parodontal are rolul de a modula forţele datorită compresibilităţii şi deformabilităţii sale, în cazul implanturilor orale acest fenomen este absent.

Pentru a reduce din dezavantajele de natură biomecanică asociate implanturilor orale unii autori au sugerat încărcarea graduală a acestora (11,15). Dintele natural se deplasează rapid pe o distanţă de aproximativ 56-108 μm şi se roteşte în jurul treimii apicale sub acţiunea unei forţe laterale, iar forţa laterală ce acţionează asupra sa este diminuată imediat dinspre marginea alveolară a osului, de-a lungul rădăcinii (17).

În cazul implantului dentar, acesta se deplasează gradual , pe o distanţă de aproximativ 10-50 μm sub acţiunea unei forţe similare. În plus, se remarcă o concentrare a forţelor cu intensitatea cea mai mare la nivelul osului ce înconjoară implantul fără a se constata rotaţia implantului (14,16) (fig. 3).

Richter a arătat că încărcarea transversală şi contactele interarcadice în ocluzie centrică induc cel mai mare stres la nivelul osului periimplantar, implantul recepţionând cea mai mare parte dintre forţe la nivelul crestei osului periimplantar (18).

Un alt factor care particularizează comportamentul structurilor dentare naturale în momentul solicitării ocluzale este prezenţa proprioceptorilor la acest nivel. Prezenţa sau absenţa acestora face o diferenţă substanţială în viteza de percepere a declanşării acţiunii forţelor ocluzale (15). Un studiu efectuat de către Hammerle et al. în 1995 a arătat că posibilitatea de discriminare tactilă în cazul implanturilor orale este de 8 ori mai mică decât a dinţilor naturali în timp ce forţele care se pot dezvolta la nivelul acestora sunt de până la 20 ori mai mari (19).

În concluzie, se poate afirma că implanturile orale osteointegrate, datorită absenţei ligamentului parodontal sunt mai susceptibile la suprasolicitare ocluzală ca urmare a :

- imposibilităţii modulării intensităţii forţelor ocluzale ;
- imposibilităţii de adaptare în vederea transmiterii uniforme şi în ax a forţelor,
- absenţei proprioceptorilor parodontali.

BIBLIOGRAFIE

1. Adell R, Lekholm B, Rockler B et al. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1981 ; 10 : 387–396.
2. Rangert B, Jemt T, Jorneus L. Forces and moments on Branemark implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1989 ; 4 : 241-247.
3. Quirynen M, Naert I, van Steenberghe D. Fixture design and overload influence marginal bone loss and fixture success in the Branemark system. *Clinical Oral Implants Research* 1992 ; 3 : 104–111.
4. Isidor F. Loss of osseointegration caused by occlusal load of oral implants. A clinical and radiographic study in monkeys. *Clinical Oral Implants Research* 1996 ; 7 : 143–152.
5. Isidor F. Loss of osseointegration caused by occlusal load of oral implants. A clinical and radiographic study in monkeys. *Clinical Oral Implants Research* 1996 ; 7 : 143–152.
6. Miyata T, Kobayashi Y, Araki H, Ohto T, Shin K. The influence of controlled occlusal overload on periimplant tissue. Part 3 : a histologic study in monkeys. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2000 ; 15 : 425– 431.
7. Tonetti M, Schmid J. Pathogenesis of implant failures. *Parodontology* 1994 ; 4 : 127–138.
8. Lang NP, Melsen B. Biological reactions of alveolar bone to orthodontic loading of oral implants. *Clinical Oral Implants Research* 2000 ; 12 : 144–152.
9. Schwarz MS, Rothman SL, Rhodes ML, Chafetz N. Computed tomography : Part II. Pre-operative assessment of the maxilla for endosseous implant surgery. *Int J Maxillofac Implants* 1987 ; 2 : 143-148.
10. Kim Y, Oh TJ, Misch CE, Wang HL. Occlusal consideration in implant therapy. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005 ; 16(1) : 26-35.
11. Misch CE, Bidez MW. Implant-protected occlusion : a biomechanical rationale. *Compendium* 1994 ; 15 : 1330–1344.
12. Lundgren AK, Lundgren D et al. Influence of surface roughness of barrier walls on guided bone augmentation : experimental study in rabbits. *Clin Implant Dent Relat Res* 1999 ; 1(1) : 41-48.
13. Glantz PO, Nilner K. Biomechanical aspects of prosthetic implant-borne reconstructions. *Parodontology* 1998 ; 17 : 119–124.
14. Sekine H, Komiyama Y, Hotta H, Yoshida K. Mobility characteristics and tactile sensitivity of ossointegrated fixture-supporting systems. In : van Steenberghe D (ed). *Tissue Integration in Oral and Maxillofacial Reconstructions*. Amsterdam : Excerpta Medica, 1986 ; 326-332.
15. Schulte W. Implants and the parodontium. *International Dental Journal* 1995 ; 45 : 16-26.
16. Louise FR, Brian LM et al. *Parodontics : Medicine, Surgery and Implants*. Mosby : Elsevier 2004.
17. Parfitt GJ. Measurement of physiological mobility of individual teeth in an axial direction. *Journal Dental Research* 1960 ; 39 : 608–618.
18. Richter EJ. In vivo horizontal bending moments on implants. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 1998 ; 13 : 232–244.
19. Hammerle CH, Wagner D, Bragger U, Lussi A, Karayiannis A, Joss A, Lang NP. Threshold of tactile sensitivity perceived with dental endosseous implants and natural teeth. *Clinical Oral Implants Research* 1995 ; 6 : 83–90.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

MEDICINĂ DENTARĂ **ARTICOLE ORIGINALE**

MECANISME DE COPING ALE PACIENŢILOR CU DISABILITĂŢI PSIHICE IMPLICATE ÎN NEVOIA DE TRATAMENT STOMATOLOGIC

Carmen-Nicoleta Simion[1], I. Dafinoiu[2], Norina-Consuela Forna[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1. Disciplina Clinica şi Terapia Edentaţiei Parţial Întinse
Universitatea „Al. I. Cuza" Iaşi
2. Facultatea de Psihologie şi Ştiinţe ale Educaţiei

MENTAL DISABILITATED PATIENT COPING MECHANISMS IN NEED OF DENTAL TREATMENT (Abstract): The concept of the study appeared as a necessity of a better understanding the patients with mental disabilities, exposed to the need of professional dental treatment. **Aim**: The study's purpose consists in the investigation of mechanisms by which the patients with mental disabilities react while exposed to the action of a stress agent, represented in the study by the necessity of following a dental treatment. **Materials**: The lot consisted in 52 patients with mental disabilities from the University Hospital of Psychiatry "Socola"- Iasi, who needed prosthetic restaurative treatment which implies the use of syringe with needle, extraction and endodonthic tools, dental turbine. Method: The evaluation was made on the basis of: the coping COPE questionnaire. The procedure consists in registering 14 scales for the measurement of so many forms of coping which can have a preponderantly active state or a passive one. **Results**: From the statistical point of view, the only significant differences were found depending on the sex of patients in the case of coping C14 study method (using alcohol or medicines). The highest score was obtained for coping C7 (positive reinterpretation). **Conclusions**: Due to the analysis of parameters' values of coping in the studied lot, we can conclude that the patients with mental disabilities, in the need of dental treatment, preponderantly react by active mechanisms of coping, focused on the issue, in disfavour of passive ones.

Key words: COPING MECHANISMS, MENTAL DISABILITIES, DENTAL TREATMENT

Interesul în procesele prin care oamenii fac faţă stresului a crescut dramatic în ultimii ani. Orice stres din cotidian poate să ducă la apariţia unei tulburări de adaptare.

Copingul desemnează un "efort cognitiv şi comportamental de a reduce, stăpâni sau tolera solicitările interne sau externe care depăşesc resursele personale". Această definiţie aduce în prim-plan câteva atribute definitorii pentru relaţia persoană - agent stresor, acesta din urmă fiind văzut ca "factor fizic, chimic şi emoţional ce produce tensiune corporală sau mintală" (Webster New Collegiate Dictionary, 1989), din care cel mai reprezentativ este termenul de "coping" (1,2,3,4).

Se delimitează o clasificare clasică (2,3) în coping centrat pe problemă şi coping centrat pe emoţie. Prima variantă, numită şi coping direct, este direcţionată pe analiza, rezolvarea, sau, dacă nu este posibil, minimalizarea situaţiei stresante. Ea ar cuprinde, în principal, strategiile de acceptare a confruntării cu agentul stresor. Cea de-a 2-a (coping indirect) se centrează pe persoană, pe (in)capacitatea ei de a face faţă stresului, şi cuprinde inclusiv modalităţi paleative sau de autoînşelare, prin care o confruntare decisivă cu agentul stresor este adesea amânată "sine die" sau chiar nu are loc (1,2, 3,4).

O încercare interesantă a fost cea întreprinsă de Charles S. Carver, Michael F. Scheier şi Jagdish Kumari Weintraub în 1989, care au încercat să identifice o serie de tactici dispoziţionale de *coping*. Chestionarul propus de aceştia ca instrument de evaluare a mecanismelor de coping faţă de un agent stresor integrează modelul stresului elaborat de Lazarus (2) dar autorii consideră departajarea formelor de coping în cele 2 tipuri (focalizat pe problemă şi focalizat pe emoţie) prea simplistă. Chestionarul COPE vizează 14 forme de coping care pot avea un caracter preponderent activ sau pasiv. 4 dintre aceste scale sunt încadrate ca fiind coping disfuncţional : descărcarea emoţională, pasivitatea mentală, pasivitatea comportamentală şi recurgerea la alcool sau medicamente. Scalele coping activ, planificarea, eliminarea activităţilor concurente, reţinerea de la acţiune, căutarea suportului social instrumental sunt incluse în coping-ul activ, iar căutarea suportului social emoţional, reinterpretarea pozitivă, acceptarea, negarea, orientarea spre religie în coping-ul pasiv (5).

SCOPUL STUDIULUI

A constat în investigarea mecanismelor prin care pacienţii cu disabilităţi psihice (lotul de studiu) fac faţă sau reacţionează atunci când sunt supuşi acţiunii unui factor de stres (agent stresor), reprezentat în cazul acestui studiu de necesitatea urmării unui tratament stomatologic restaurativ protetic ce implică folosirea seringii cu ac, a instrumentarului de extracţie, instrumentarului endodontic şi turbinei. De asemenea, studiul urmăreşte dacă există diferenţe semnificative statistic între comportamentul pacienţilor cu afectare psihică supuşi factorului de stres reprezentat de nevoia apelării la medicul stomatolog pentru efectuarea unei intervenţii de specialitate, în funcţie de factorii socio-demografici.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au luat în studiu 52 de pacienţi cu disabilităţi psihice instituţionalizaţi în cadrul Spitalului Universitar de Psihiatrie “Socola” Iaşi. În lotul studiat au fost incluşi pacienţi cooperanţi, cu discernământ care şi-au dat consimţământul de participare la studiu şi care necesitau tratament stomatologic de specialitate (restaurativ protetic) ce implica folosirea seringii cu ac, a instrumentarului de extracţie, instrumentarului endodontic şi turbinei. Trebuie avut în vedere că toţi pacienţii luaţi în studiu au mai efectuat în anterior intervenţii stomatologice de extracţie şi biopulpectomie (manopere ce vizează utilizarea instrumentelor ce urmează a fi folosite în cadrul tratamentului stomatologic necesar în situaţia actuală a studiului).

La pacienţii cuprinşi în studiu am urmărit variabilele care ar putea influenţa mecanismul de reacţie faţă de necesitatea urmării tratamentului stomatologic.

Factorii socio-demografici :

- sexul – masculin *vs.* feminin (din cei 52 de pacienţi ai lotului de studiu 21 sunt bărbaţi (40,4%) şi 31 femei (59,6%))
- grupa de vârstă – până în 50 de ani *vs.* peste 50 de ani (50% (26 pacienţi) din pacienţi au vârsta până în 50 ani şi 50% peste 50 ani)
- mediul de provenienţă – urban *vs.* rural (din cei 52 de pacienţi 59,6% (31 pacienţi) provin din mediul urban şi 40,4% (21 pacienţi) din mediul rural)
- nivelul de instrucţie şcolară – studii medii *vs.* studii superioare (în cadrul lotului de studiu 19,2% (10 pacienţi) din pacienţi au studii superioare iar 80,8% (42 pacienţi) studii medii)
- starea civilă – necăsătoriţi, căsătoriţi, divorţati sau văduvi (din cei 52 de pacienţi ai lotului de studiu 9,6% (5 pacienţi) sunt necăsătoriţi, 46,2% (24 pacienţi) căsătoriţi, 25,0% (13 pacienţi) divorţaţi şi 19,2% (10 pacienţi) văduvi).

Participanţii la acest studiul în care se constată şi interpretează mecanismele de coping au fost dirijaţi pentru a se gândi la acelaşi tip de agent stresor. Important este ca răspunsurile date să fie pentru un acelaşi tip de agent stresor, altfel, diferenţele nu pot fi atribuite numai stilului personal. În studiul de faţă am considerat agentul stresor ca fiind reprezentat de necesitatea urmării unui tratament stomatologic ce implică folosirea seringii cu ac, a instrumentarului de extracţie, instrumentarului endodontic şi turbinei, analizând modalităţile în care au reacţionat pacienţii supuşi nevoii unor intervenţii ce vizează utilizarea acestor instrumente.

Pacienţilor luaţi în studiu li s-a cerut ca, prin intermediul răspunsurilor oferite, să-şi precizeze poziţia faţă de afirmaţiile conţinute în instrumentul de evaluare folosit: chestionarul de coping COPE, elaborat de Charles S. Carver, Michael F. Scheier, Jagdish Kumari Weintraub în 1989. Procedeul cuprinde 14 scale pentru măsurarea (investigarea) a tot atâtor forme de coping care pot avea un caracter preponderent activ sau pasiv. Chestionarul cuprinde 53 de afirmaţii, fiecare mecanism de coping fiind evaluat prin patru itemi, cu excepţia coping-ului prin recurgerea la alcool şi medicamente, care se măsoară printr-un singur item.

Răspunsurile se evaluează pe o scară multi-punct:

- 1 = De obicei nu fac acest lucru
- 2 = Rareori fac acest lucru
- 3 = Fac uneori acest lucru
- 4 = Fac deseori acest lucru

Cele 14 mecanisme de coping urmărite au fost:

1. *Coping* activ. Vizează acţiuni concrete care urmăresc înlăturarea stresorului sau diminuarea efectelor lui.

2. Planificarea. Se referă la orientarea gândirii către direcţiile de acţiune şi etapele de parcurs.

3. Eliminarea activităţilor concurente. Evaluează tendinţa persoanelor de a evita distragerea de la situaţia problematică pentru a se putea orienta şi concentra mai mult asupra soluţionării ei.

4. Reţinerea de la acţiune. Măsoară opusul tendinţelor impulsive şi premature de a acţiona atunci când situaţia nu o permite. Este o formă de *coping* activ în sensul focalizării pe stresor, dar, în acelaşi timp, o strategie pasivă în aşteptarea momentului în care circumstanţele vor permite acţiunea.

5. Căutarea suportului social instrumental. Este procesul prin care persoana caută la ceilalţi sfaturi, informaţii sau ajutor material necesare în acţiunile de ameliorare a situaţiei. Este o forma activă de *coping*.

6. Căutarea suportului social emoţional. Itemii identifică în ce măsură persoana caută suport moral, căldură, acceptare şi înţelegere de la prieteni, rude etc. Este o formă de *coping* focalizată pe emoţie.

7. Reinterpretarea pozitivă. Identifică tendinţa unei persoane de a găsi beneficii chiar în situaţii indezirabile. Adesea, acest procedeu nu are ca efect doar reducerea nivelului stresului, ci poate fi şi punct de plecare pentru un alt gen de acţiune asupra stresorului.

8. Acceptarea. Acest procedeu vizează fie acceptarea faptului că nu este nimic de făcut în faţa agentului stresor, fie acceptarea existenţei agentului stresor în vederea acţionării asupra lui.

9. Negarea. Se referă la refuzul de a crede că stresorul există sau la acţiunile întreprinse care ignoră stresorul ca şi cum el nu ar exista.

10. Descărcarea emoţională. Măsoară tendinţa persoanei de a-şi reduce nivelul stresului prin exprimarea emoţiilor negative.

11. Orientarea spre religie. Această scală evaluează măsura în care individul apelează la ajutor de la divinitate în momente incerte sau dificile. Carver şi ceilalţi autori ai chestionarului consideră că acest procedeu poate avea multiple funcţii: reinterpretare pozitivă, suport emoţional sau o formă de *coping* activ cu un stresor.

12. Pasivitatea mentală. Scala identifică

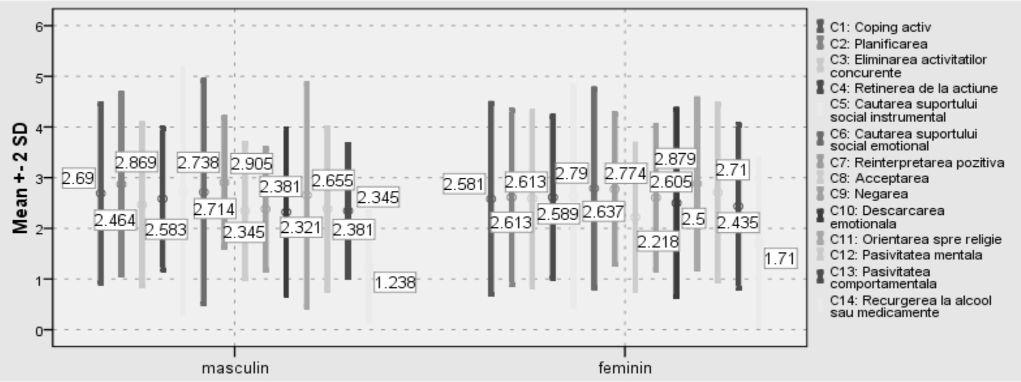


Fig. 1. Valorile comparative ale parametrilor de coping pe sexe

intensitatea strategiei de a evita confruntarea cu problema. Pasivitatea mentală are lor prin imersia în alte activităţi, vizitarea de filme, vizitarea prietenilor, practicarea de sporturi, somn etc. Este tendinţa contrară celei definite de procedeul numit eliminarea activităţilor concurente.

13. Pasivitatea comportamentală. Măsoară reducerea efortului sau abandonarea oricărui efort pentru atingerea scopului. Este un concept similar celui de neajutorare.

14. Recurgerea la alcool sau medicamente. Acest item măsoară intensitatea tendinţei de a recurge la medicaţie anxiolitică sau la alcool pentru a evita disconfortul psihic rezultat din trăirea situaţiilor ameninţătoare.

Toate aceste *mecanisme de coping* nu fac altceva decât să propună soluţii, mai mult sau mai puţin eficiente, la situaţia stresantă.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În urma analizei valorilor parametrilor de coping în lotul studiat putem afirma că pacienţii cu afectare psihică aflaţi în necesitatea de a apela la medicul stomatolog pentru un tratament restaurativ protetic ce implică utilizarea unor instrumente generatoare de stres, reacţionează preponderent prin mecanisme active de coping, centrate pe problemă, în detrimentul celor cu componentă pasivă. Luând în considerare tipurile de coping utilizate frecvent de aceşti pacienţi există o probabilitate mai mare de a dezvolta un comportament eficient din punct de vedere adaptativ, care permite rezolvarea situaţiei stresante, apărută în urma nevoii de tratament dentar, într-o manieră activă, căutând soluţii în demersul rezolutiv-cognitiv, plasând pe un plan secundar componenta emoţională (tendinţa rară a pacienţilor de a-şi reduce nivelul stresului prin exprimarea emoţiilor negative, prin descărcarea emoţională – mecanism de coping ce prezintă valoarea 2,4279 pe scara multi-punct).

Scorul cel mai mare s-a obţinut pentru mecanismul de coping C7 (reinterpretarea pozitivă – scor 2.8269), ceea ce evidenţiază preferinţa indivizilor de a reduce stresul apărut ca urmare a fricii şi anxietăţii legate de posibilele aspecte neplăcute întâmpinate pe parcursul intervenţiei punând în evidenţă aspectele benefice rezultate în urma tratamentului.

În urma analizei valorilor comparative ale parametrilor de coping pe *sexe* (fig. 1) putem afirma că atât pacienţii de sex masculin cât şi feminin, atunci când se confruntă cu necesitatea urmării unui tratament stomatologic indică o preponderenţă în ceea ce priveşte utilizarea mecanismelor active de coping, centrate pe problemă, în detri-

TABELUL I

Rezultatele obţinute în urma aplicării testelor de semnificaţie statistică pe sexe

Testul Mann - Whitney

	Sex	N	Rangul mediu	Suma rangurilor	Statistica	
C7 : Reinterpretarea pozitivă	masculin	21	28.10	590.00	Mann-Whitney U	292.000
	feminin	31	25.42	788.00	Wilcoxon W	788.000
					Z	-.639
	Total	52			Semnif. Asimpt. p	.523, NS
C8 : Acceptarea	masculin	21	28.57	600.00	Mann-Whitney U	282.000
	feminin	31	25.10	778.00	Wilcoxon W	778.000
					Z	-.832
	Total	52			Semnif. Asimpt. p	.405, NS
C14 : Recurgerea la alcool sau medicamente	masculin	21	21.33	448.00	Mann-Whitney U	217.000
	feminin	31	30.00	930.00	Wilcoxon W	448.000
					Z	-2.341
	Total	52			Semnif. Asimpt. p	.019, SS

mentul celor cu componentă emoţională. De asemenea, se constată că pacienţii cu afectare psihică de sex masculin *rareori* evită distragerea de la situaţia problematică pentru a se putea orienta şi concentra mai mult asupra soluţionării ei (eliminarea activităţilor concurente) şi tot *rareori* prezintă ca mecanism de reacţie copingul disfuncţional (descărcarea emoţională, pasivitatea mentală, pasivitatea comportamentală), pacienţii de sex feminin utilizând *uneori* pasivitatea mentală (evitând confruntarea cu situaţia dată prin apelarea la alte activităţi : vizitarea de filme, vizitarea prietenilor, practicarea de sporturi, somn etc.) pe lângă toate formele de coping activ şi pasiv, cu excepţia acceptării existenţei nevoii de tratament în vederea acţionării asupra situaţiei prin urmarea intervenţiei stomatologice.

Pentru testarea diferenţelor de semnificaţie statistică, s-a verificat mai întâi dacă datele obţinute pentru parametrii de coping respectă sau nu legea de distribuţie normală – deoarece, pentru parametrii a căror distribuţie de valori este normală se vor folosi teste parametrice (testele t, ANOVA - de comparare a mediilor şi varianţelor), iar pentru cei a căror distribuţie de valori nu este normală se vor folosi teste neparametrice (testele Mann-Whitney, Kruskal – Wallis de comparare a rangurilor). Pentru verificarea normalităţii datelor s-a folosit testul Kolmogorov – Smirnov. S-au constatat următoarele :

- Mecanismele de coping C1, C2, C3, C4, C5, C6, C9, C10, C11, C12, C13 respectă legea de distribuţie normală, deci pentru studiul lor se vor putea folosi teste parametrice ;
- Mecanismele de coping C7, C8, C14 nu respectă legea de distribuţie normală, deci pentru studiul lor se vor folosi teste neparametrice.

Se observă (tab. I) că singurele diferenţe semnificative statistic în funcţie de *sexul* pacienţilor au fost întâlnite în cazul mecanismului de coping C14 (recurgerea la alcool sau medicamente), rezultatele indicând că pacienţii de sex feminin *rareori* (scor 1,71) tind să recurgă la medicaţia anxiolitică sau la alcool pentru a evita disconfortul psihic rezultat din nevoia de a apela

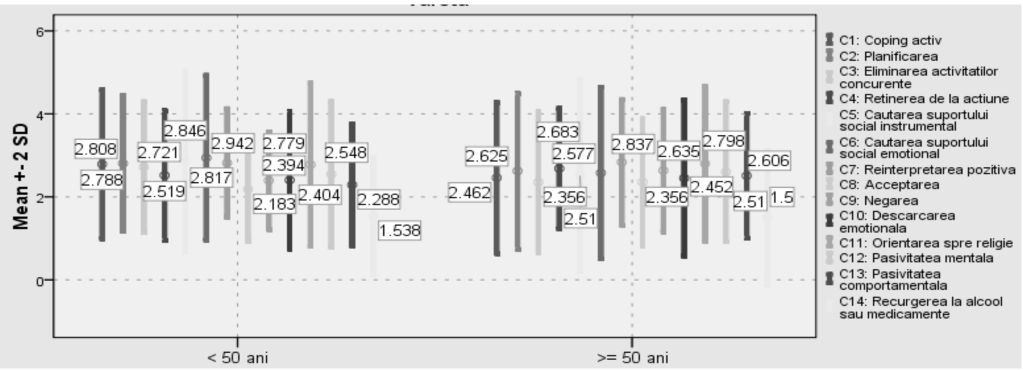


Fig. 2. Valorile comparative ale parametrilor de coping pe vârstă

la medicul stomatolog pentru un tratament, pe când bărbaţii *nu fac de obicei* acest lucru (scor 1,238), ei tinzând spre alte mecanisme de reacţie în cazul în care se confruntă cu necesitatea urmării unui tratament stomatologic.

În urma analizei valorilor comparative ale parametrilor de coping în funcţie de *vârstă* (fig. 2) putem afirma că pacienţii cu vârsta până în 50 ani utilizează *rareori* ca mecanisme de coping acceptarea existenţei nevoii de tratament stomatologic în vederea acţionării asupra situaţiei, negarea (refuzul de a crede că stresorul există), descărcarea emoţională (tendinţa persoanei de a-şi reduce nivelul stresului prin exprimarea emoţiilor negative) şi pasivitatea comportamentală (reducerea efortului sau abandonarea oricărui efort pentru atingerea scopului), folosind mai frecvent mecanismele active de coping, centrate pe problemă şi *uneori* mecanisme de coping pasiv ca reinterpretarea pozitivă (încearcă să evite disconfortul psihic determinat de nevoia de a urma o intervenţie stomatologică căutând să găsească un alt gen de acţiune prin reinterpretarea pozitivă a tot ceea ce presupune tratamentul), căutarea suportului social emoţional (caută să-şi împărtăşească sentimentele prietenilor, rudelor, căutând suportul social emoţional de care au nevoie pentru a face faţă stresului generat de aspectul neplăcut al necesităţii de a se adresa medicului stomatolog), orientarea spre religie (individul apelează la ajutor de la divinitate), precum şi pasivitatea mentală (evitând confruntarea cu situaţia dată prin apelarea la alte activităţi: vizitarea de filme, vizitarea prietenilor, practicarea de sporturi, somn etc.).

Pacienţii cu vârsta peste 50 de ani acţionează *rareori* prin mecanismele de coping activ, de eliminare a activităţilor concurente, de acceptare şi descărcare emoţională atunci când se confruntă cu necesitatea urmării unui tratament stomatologic, folosind preponderent celelalte tipuri de coping activ, pasiv şi disfuncţional.

Rezultatele obţinute în urma aplicării testelor t şi Mann - Whitney nu indică existenţa diferenţelor semnificative statistic pentru cele 14 tipuri de coping urmărite, în funcţie de *vârsta* pacienţilor.

În urma analizei valorilor comparative ale parametrilor de coping în funcţie de *mediul de provenienţă* al pacienţilor cu disabilităţi psihice (fig. 3) putem afirma că atât pacienţii din mediul urban cât şi cei din mediul rural *rareori* acceptă faptul că nu este nimic de făcut în privinţa disconfortului psihic generat de nevoia urmării tratamentului stomatologic (acceptarea), de asemenea, *rareori* au tendinţa de a-şi reduce nivelul stresului prin exprimarea emoţiilor negative (descărcarea emoţională) şi de a reduce efortul sau abandonarea oricărui efort pentru atingerea scopului (pasivitatea comportamentală). În cazul pacienţilor din me-

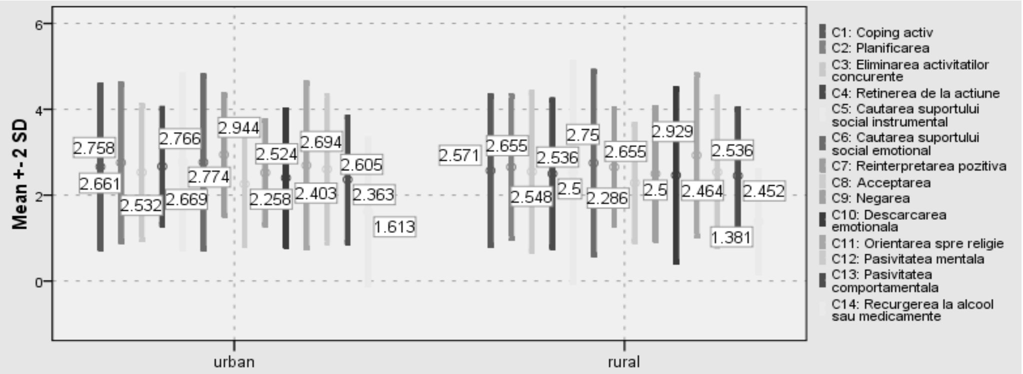


Fig. 3. Valorile comparative ale parametrilor de coping pe medii de provenienţă

diul rural putem afirma, pe baza rezultatelor obţinute, că aceştia reacţionează *rar* prin negare (refuzul de a crede şi a se comporta ca şi cum nu s-ar întâmpla nimic) dar şi prin mecanismul de coping activ ce măsoară opusul tendinţelor impulsive şi premature de a acţiona atunci când situaţia nu o permite prin urmarea unei strategie pasivă în aşteptarea momentului în care circumstanţele vor permite acţiunea fără a înrăutăţii situaţia (reţinerea de la acţiune).

Rezultatele obţinute în urma aplicării testelor t şi Mann - Whitney nu indică existenţa diferenţelor semnificative statistic pentru cele 14 tipuri de coping urmărite, în funcţie de *mediul de provenienţă* al pacienţilor.

Analizând rezultatele valorilor comparative ale parametrilor de coping în funcţie de *nivelul de instruire* al pacienţilor cu afectare psihică (fig. 4) putem afirma că în cazul necesităţii urmării unui tratament stomatologic pacienţii cu studii superioare acceptă *rareori* faptul că nu este nimic de făcut şi că nu se mai poate schimba nimic în privinţa disconfortului psihic generat de situaţia dată, reacţionând frecvent prin mecanismele de coping activ (cu excepţia angajării şi concentrării eforturilor în activităţi suplimentare care ar putea contribui la rezolvarea problemei), pasiv (caută ajutorul lui Dumnezeu, punându-şi speranţele şi încercând să-şi găsească liniştea şi confortul psihic în religie, prin înlăturarea stresorului sau diminuarea efectelor lui, punând accent pe aspectul benefic al tratamentului stomatologic) şi disfuncţional.

Pacienţii cu studii medii folosesc destul de rar mecanismele de coping ca negarea (scor 2.4464), acceptarea (scor 2.2976), descărcarea emoţională (scor 2.3750) şi pasivitatea comportamentală (scor 2.3512), utilizând celelalte forme de coping (putem vorbi de o tendinţă de reducere a nivelului stresului prin reinterpretarea pozivită a tot ceea ce presupune ca aspect neplăcut intervenţia stomatologică şi tendinţa spre un alt gen de viziune (acţiune), punând în balanţă efectele pozitive obţinute în urma efectuării tratamentului cu posibilele manopere neplăcute (deranjante) care pot exista pe parcursul etapelor de lucru).

Rezultatele obţinute în urma aplicării testelor t şi Mann - Whitney nu indică existenţa diferenţelor semnificative statistic pentru cele 14 tipuri de coping urmărite, în funcţie de *nivelul de instruire* al pacienţilor.

În urma analizei valorilor comparative ale parametrilor de coping în funcţie de *starea civilă* a pacienţilor cu disabilităţi psihice (fig. 5) putem afirma că subiecţii necăsătoriţi şi căsătoriţi reacţionează în cazul necesităţii unui tratament stomatologic prin toate mecanismele de coping activ, comparativ cu pacienţii divorţaţi care folosesc

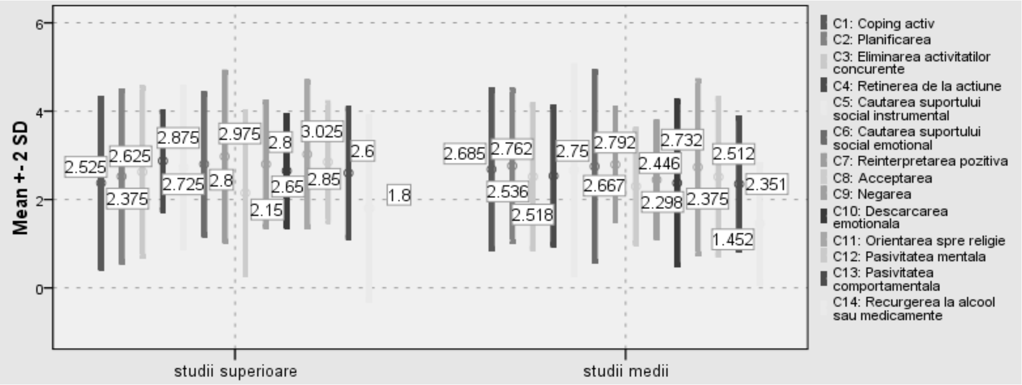


Fig. 4. Valorile comparative ale parametrilor de coping pe nivel de instruire

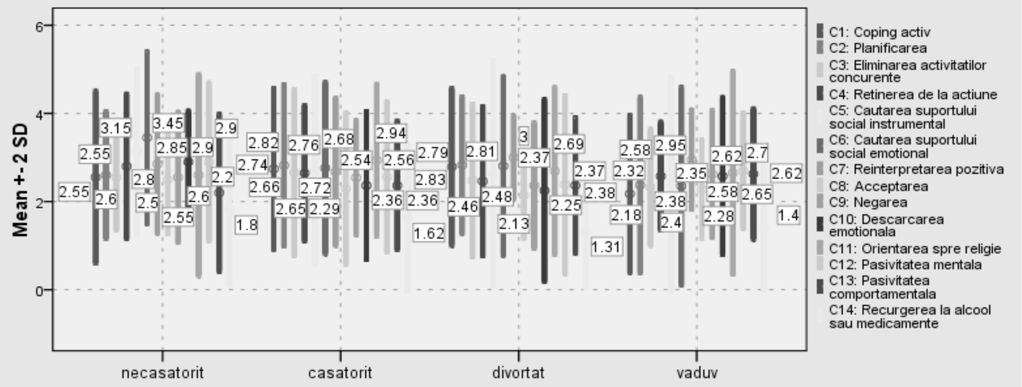


Fig. 5. Valorile comparative ale parametrilor de coping pe stare civilă

rareori mecanisme de coping precum eliminarea activităţilor concurente şi reţinerea de la acţiune şi pacienţii văduvi care reacţionează *uneori* prin reţinere de la acţiune, în rest folosind *rar* celelalte mecanisme active de coping, implicând mai frecvent modelele de coping disfuncţional şi pasiv (prin negare, reinterpretarea pozitivă, căutând o semnificaţie pozitivă în ceea ce priveşte urmarea tratamentului stomatologic, cu efecte benefice asupra sănătăţii personale şi orientarea spre religie, apelând la ajutor de la divinitate). Mecanismele de coping disfuncţional sunt *rar* folosite în categoria pacienţilor divorţaţi.

Rezultatele obţinute în urma aplicării testelor ANOVA (pentru mecanismele de coping cu distribuţie normală (C1, C2, C3, C4, C5, C6, C9, C10, C11, C12, C13)) şi Kruskal - Wallis (pentru mecanismele de coping fără distribuţie normală (C7, C8, C14) sau pentru care variantele nu sunt omogene) nu indică existenţa diferenţelor semnificative statistic pentru cele 14 tipuri de coping urmărite, în funcţie de *starea civilă* a pacienţilor cu disabilităţi psihice.

CONCLUZII

Ideea studiului de faţă s-a născut ca o necesitate de aprofundare a înţelegerii pacienţilor cu disabilităţi psihice supuşi nevoii de a apela la medicul stomatolog pentru tratament de specialitate. Obiectivul acestui studiu a fost acela de a surprinde acele aspecte de reacţie individuală ce contribuie la o mai bună adaptare la tratamentul stomatologic.

În urma analizei valorilor parametrilor de coping în lotul studiat putem afirma că pacienţii cu afectare psihică aflaţi în necesitatea de a apela la medicul stomatolog pentru un tratament restaurativ protetic ce vizează utilizarea unor manopere care implică folosirea seringii cu ac, a instrumentarului de extracţie, instrumentarului endodontic şi turbinei, reacţionează preponderent prin mecanisme active de coping, centrate pe problemă, în detrimentul celor cu componentă pasivă. Luând în considerare tipurile de coping utilizate frecvent de aceşti pacienţi există o probabilitate mai mare de a dezvolta un comportament eficient din punct de vedere adaptativ, care permite rezolvarea situaţiei stresante, apărută în urma nevoii de tratament dentar, într-o manieră activă, căutând soluţii în demersul rezolutiv-cognitiv, plasând pe un plan secundar componenta emoţională (tendinţa de a-şi reduce nivelul stresului prin exprimarea emoţiilor negative, prin descărcarea emoţională – mecanism de coping ce prezintă valoarea 2,4279 pe scara multi-punct).

Singurele diferenţe semnificative statistic au fost întâlnite în funcţie de *sexul* pacienţilor în cazul mecanismului de coping C14 (recurgerea la alcool sau medicamente), rezultatele indicând că pacienţii de sex feminin *rareori* (scor 1,71 pe scara multi-punct) tind să recurgă la medicaţia anxiolitică sau la alcool pentru a evita disconfortul psihic rezultat din nevoia de a apela la medicul stomatolog pentru tratament, pe când bărbaţii *nu fac de obicei* acest lucru (scor 1,238), ei tinzând spre alte mecanisme de reacţie în cazul în care se confruntă cu necesitatea urmării unui tratament stomatologic (scorurile medii obţinute la scalele de coping evidenţiază preferinţa pacienţilor de sex masculin de a utiliza strategii de reinterpretare pozitivă, de planificare, urmate de căutarea suportului social instrumental şi emoţional, coping activ, orientarea spre religie şi reţinerea de la acţiune).

BIBLIOGRAFIE

1. Folkman S, Lazarus RS. *Manual for the Ways of Coping Questionnaire.* Palo Alto, CA : Consulting Psychologist Press, 1988.
2. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, Appraisal, and Coping*. New York : Springer, 1984.
3. Lazarus RS. Coping theory and research : Past, present, and future. *Psychosomatic Med* 1993 ; 155 : 234–247.
4. Popa-Velea O. *Elemente de psihosomatică generală şi aplicată.* Bucureşti : Ed. Infomedica, 1999.
5. Carver CS, Scheier M, Weintraub J. Assesing coping strategies : a theoretically based approach. *J Personality and Social Psychol* 1989 ; 56 : 267-283.
6. Aldwin CM. *Stress, coping, and development : An integrative approach*. New York : Guilford, 1994.
7. Burlui V, Forna N. *Clinica şi terapia edentaţiei parţiale întinse*. Iaşi : Ed. Apollonia, 2004.
8. Cohen F, Lazarus RS. Coping with stresses of illness. In : Stone GC, Cohen F, Adler NE editors, *Health Psychology*. San Francisco : Jossey-Bass, 1979, 217–254.
9. Corah NL, Gale EN, Illing SJ. Assessement of Dental Anxiety Scale. *J Am Dent Assoc* 1969 ; 97 : 816-818.
10. Forna NC. *Evaluarea stării de sănătate afectate prin edentaţie*. Iaşi : Ed. Demiurg, 2007.
11. Endler NS. Stress, anxiety, and coping : The multidimensional interaction model. *Can Psychol* 1997 ; 38 : 136–153.
12. Forna N, Burlui V. *Clinical Guidelines and Principles in the Therapy of Partial Extended Edentation*. Iaşi : Ed. Apollonia, 2001.
13. *** *Oral Health Guidelines for people with disabilities*. Standards of Care Committee, Academy of Dentistry for Persons With Disabilities October 10, 2002.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

IN VITRO TESTING OF AN EXPERIMENTAL DENTAL COMPOSITE RESIN AND ADHESIVE SYSTEM

Camelia Alb[1], S. Alb[1], Diana Dudea[1], Codruţa Nicola[1], Mărioara Moldovan[2], B. Culic[1], Smaranda Buduru[1], Anca Mesaros[1]
"I. Haţieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca
1. School of Dentistry
"Babeş Bolyai" University Cluj-Napoca
2. Raluca Ripan Chemistry Research Institute

IN VITRO TESTING OF AN EXPERIMENTAL DENTAL COMPOSITE RESIN AND ADHESIVE SYSTEM (Abstract) : In vitro testing of new experimental materials has been introduced for many years as a method to evaluate them in simulated conditions, before the clinical trials. Our study has investigated a new experimental composite resin C1 and adhesive system Ad1 by scanning electron microscope (SEM) studies and microleakage tests. **Materials and methods** : Both in vitro test were performed on extracted human teeth, that were prepared for standardized class II and V restorations and restored with three composite resins (experimental C1, TetricCeram TC and Solitaire2 S2) and their total-etch adhesive systems (Ad1, Excite EX and GlumaOneBond GB). Teeth were sectioned and investigated under the SEM microscope for the interfaces created and under the optical microscope for dye penetration and microleakage. **Results** : The Romanian experimental composite C1 has shown lower alpha "ideal" interfaces than TC and S2, with no significant difference between the latter. Microleakage was significantly lower at the enamel margin and significantly higher at the gingival margin placed below the CEJ for all three compared composites. C1 presented similar dye penetration scores with the commercial available systems. Discussion : The differences in SEM analysis can be attributed to higher viscosity and handling properties in the experimental adhesive Ad1 and to technique sensitivity. **Conclusions** : Further investigation is required to obtain better working properties for the experimental adhesive and higher "ideal" scores at the interfaces. Also the SEM investigation is more sensitive than the optical microscope analysis. **Key words** : COMPOSITE RESIN, ADHESION, SEM ANALYSIS, MICROLEAKAGE, INTERFACE

The ability to form a strong and long lasting bond to dental tissues represents one of the most important properties of the restorative dental materials. A good adhesion of the composite systems to the tooth structure, combined with a perfect clinical restorative technique will result in the decrease of marginal infiltration, thus reduced secondary caries, discoloration, and will most certainly increase the clinical success of the composite restorations.

The use of tooth-colored restorative materials have increased dramatically in the last decade, so that nowadays composite resins have different applications in all fields of dentistry, from esthetics, restorative dentistry, endodontics to prosthodontics and implant-supported restorations. The clinical use of new dental composites needs to be based upon solid criteria of longevity, clinical performance and micromorphological results (1). The scanning electron microscope (SEM) studies on composite restorations and their corresponding adhesive systems were introduced more than 15 years ago and have proved to be very significant when investigating the interfacial relationship between the tested materials and the tooth substrate (2).

OBJECTIVES

The purpose of our study was to evaluate the adhesion to enamel and dentin of a new experimental light-cured micro-hybrid composite resin C1 and its own adhesive system Ad1 produced in our country, through *in vitro* tests, scanning electron microscope (SEM) studies and microleakage tests and to compare it with other composites available on the market.

MATERIAL AND METHODS

C1 is a new experimental microhybrid light-cured radio-opaque composite produced in Romania by the Chemistry Research Institute. It contains 78 weight% filler (zinc glass particles and colloidal silica) and 22 weight% resin (Bis-GMA, TEG-DMA, CQ, DMAEM and BHT).

The experimental adhesive system (Ad1) is a 4th generation adhesive system containing: 37% orthophosphoric acid (A), a primer (P): HEMA, alcohol, water, and the adhesive resin (R): polyurethane monomer, HEMA, bis-GMA, TEGDMA, nano-filler.

The Romanian composite with its own adhesive system (C1/Ad1) was compared with 2 other microhybrid composites currently available on the dental materials market: Tetric Ceram / Excite (TC/EX) (Ivoclar Vivadent) (C2) and Solitaire 2 / Gluma One Bond (S2/GB) (Heraeus Kulzer) (C3). Both commercial adhesive systems are the 5th generation type of adhesives also known as "one bottle adhesives".

Our research comprised 2 different *in vitro* studies:

I. A SEM analysis performed on thirty freshly extracted human 3rd molars, that were thoroughly cleaned after extraction and were stored in artificial saliva Artisial (Jouveinal Lab., France) for less than 2 weeks until the testing procedures. All teeth were prepared for class II standard restorations and were randomly assigned in 2 groups (group A =15 teeth with the gingival margin 1 mm above the CEJ, group B = 15 teeth with the gingival margin 1 mm below the CEJ). Both groups were restored with the 3 investigated composites and their corresponding adhesive system, following exactly the manufacturer's instructions. After thermocycling (between 5 degrees C and 55 degrees C, for 2500 cycles), teeth were sectioned with a microtome (Buehler Isomet low-speed saw, USA) in specimens of 0.5 mm width and were examined for the composite--adhesive-tooth interfaces under a Philips L20 Microscope at 100x, 500x and 1000x magnification. The sections were scored:

- alpha = ideal (the presence of hybrid layer and no gap/debonding at the interfaces);
- bravo = acceptable (the hybrid layer is present, but has an uneven thickness or some debonding is present but on a limited sector);
- charlie = unacceptable (no hybrid layer formation or a significant debonding at one of the interfaces).

II. The second in vitro test was a microleakage test performed on thirty extracted human mandibular incisors prepared for standard class V restorations. All teeth were restored with the 3 investigated composites and adhesive systems according to the manufacturer's instructions (C1/Ad1, TC/EX, S2/GB). The root apices were then sealed with a very sticky wax and the teeth were painted with nail polish on all surfaces,

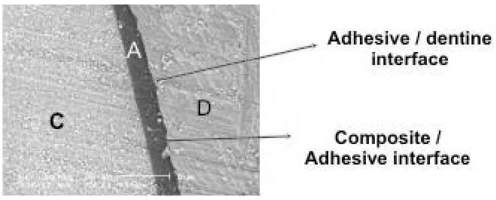


Fig. 1. The investigated interfaces (dentine/ adhesive, adhesive/composite)

except for 1 mm around the restoration margins. Teeth were then stained in 1% methylene blue dye for 24h, washed and cut in 3 sections using the microtome. Specimens were viewed under an optical microscope in order to assess and compare the marginal leakage (ML) by measuring the dye penetration at different interfaces.

The specimens were scored for ML by 2 independent observers at both the gingival and the enamel margin :

- 0 = no evidence of dye penetration
- 1 = dye penetration up to 1/2 of the gingival floor
- 2 = dye penetration more than 1/2 of the gingival floor
- 3 = dye penetration of the axial wall.

All the scores were statistically analyzed using the SPSS program and non-parametric Spearmann correlation.

RESULTS

I. The SEM analysis of class II restorations after thermocycling revealed an average of 74% of "ALPHA score" interfaces in the 3 composite systems : TC and EX have obtained the best results in hybrid layer formation (82%±2.3), but there was no statistically significant difference between and S2/GB (76%±1.7 alpha scores) ($p > 0.05$). We have performed 10 measurements on each sample cross-section. The values for hybrid layer formation are included in table I.

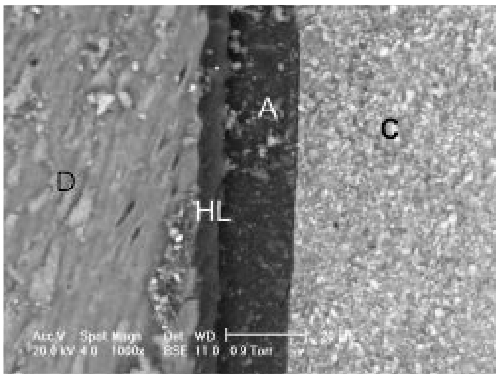


Fig. 2. The hybrid layer formation for one of the specimens restored with the Romanian composite C1/Ad1 with a clear difference between the upper layer of polymerised adhesive resine (A) and the resin-dentin interdiffusion zone (HL)

However, there was a statistically significant difference between (64%±4.1 alpha scores) and the two composite systems (82% and 76%). Also the % of charlie scores were higher in the C1/Ad1 group, as compared to C2 and C3 groups were there were more bravo scores.

II. In the microleakage test, all three systems have shown a higher leakage at the gingival margin (74%±4.1) than the occlusal margins (91%±2.7).

We have also found a significant difference between the gingival margin scores when placed in enamel and cement for every investigated material : C1/Ad1 = 1.4 : 2 ; TC/EX = 0.8 : 1 ; S2/GB = 1.2 : 1.6.

Tetric Ceram with the Excite adhesive system (TC/EX) have again obtained the best scores, also for the specimens with the margin below the CEJ (64%±2.1), as well as above the CEJ (84%±3.4). C1/Ad1 and S2/GB have shown no statistically significant difference between the marginal leakage at both the enamel and gingival margin (table II).

DISCUSSIONS

During the last decade, many studies

TABLE I
The values for hybrid layer formation

	TC/EX (82% ±2.3)	**S2/GB** (76%±1.7)	**C1/Ad1** (64% ±4.1)
1	82	76	68.1
2	85	74.3	66.9
3	83.5	75	69
4	79.6	77.7	60
5	80	78	59.9
6	82	73.9	59
7	84.2	74	60.1
8	79.5	76	69
9	79.7	77.1	60.5
10	84.5	78	67.5

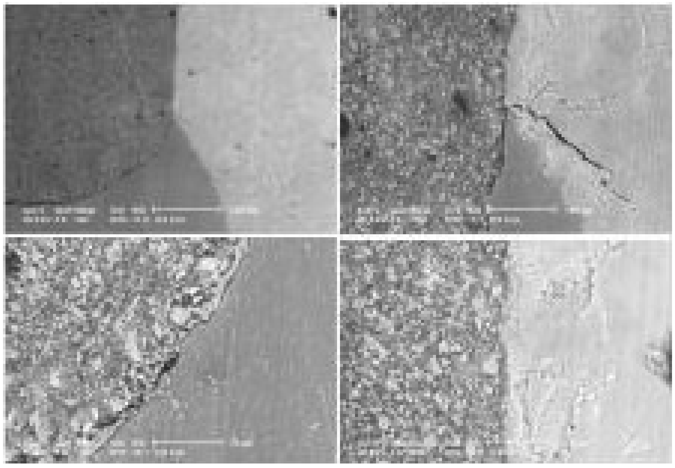


Fig. 3. SEM microphotographs for teeth restored with C1/Ad1

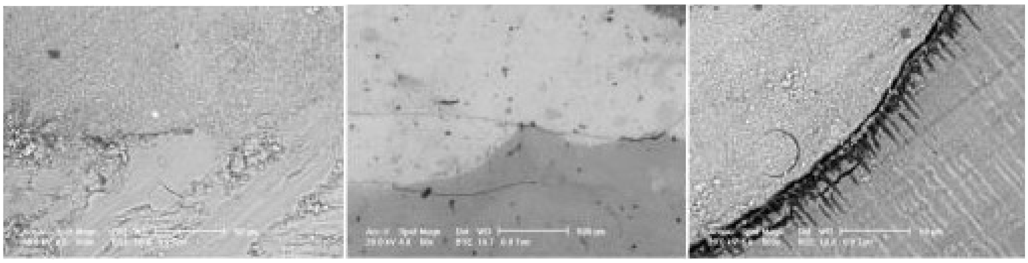


Fig. 4. SEM microphotographs for teeth restored with Solitaire 2/Gluma One Bond (Kulzer)

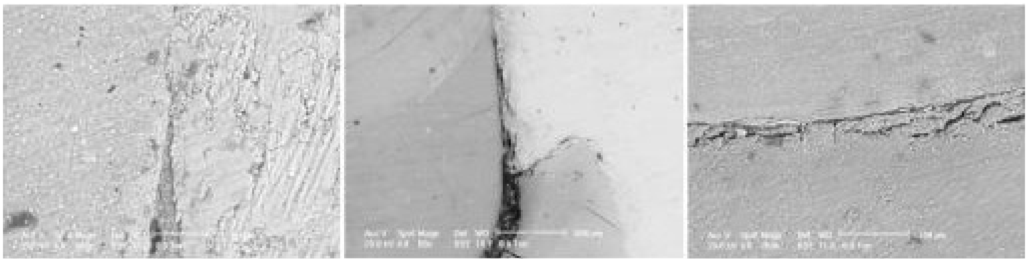


Fig. 5. SEM microphotographs for teeth restored with Tetric Ceram/Excite (TC/EX) (Ivoclar)

TABLE II

Results for the microleakake test for the three studied composites and adhesive

Composite/ Adhesive system	Microleakage at the occlusal margin					Microleakage at the gingival margin - ENAMEL					Microleakage at the gingival margin - CEMENT				
	No.	Score				No.	Score				No.	Score			
		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3
C1/Adhesive 1 (Romanian)	10	6	1	2	1	5	3	0	1	1	5	2	0	1	2
TC/Excite (Ivoclar)	10	8	2	1	0	5	3	1	1	0	5	3	1	0	1
S2/Gluma One Bond (Kulzer)	10	8	1	0	1	5	3	1	1	0	5	3	1	1	0

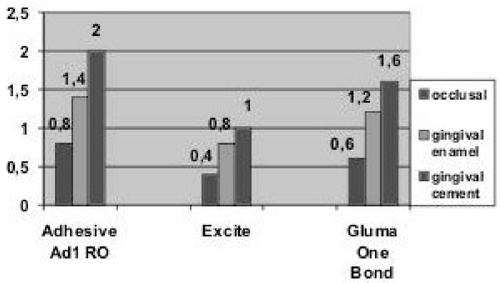


Fig. 6. Chart for the microleakage test

have used the SEM or TEM-evaluation of prepared cross sections or surface micromorphology or micromorphologic replica techniques. (3, 4) Our study was designed to evaluate the quality of the interfaces created between dentine and adhesive systems, as well as adhesive and composite by means of SEM evaluation of cross sections and to evaluate the marginal gap formation by assessing the dye penetration or microleakage using an optical microscope.

The formation of a hybrid layer (4), a resin-dentin inter-diffusion zone (5), an intermixture of dentin collagen and diffusible components of the adhesive system (6), is the key factor for the clinical success of any type of restorations adhesively bonded to dentin and enamel. In our study, we have examined the formation or the absence of the hybrid layer in a comparative study between the Romanian experimental composite C1 with its own adhesive system Ad1 and two other composite resins commercially available : Tetric Ceram (Ivoclar) and Solitaire2 (Kulzer).

These two composites can be used with different generations of adhesive systems. As many studies have pointed out significant differences between the total-etch and self-etch adhesive systems (7, 8), both from the mechanism point of view, as well as the bond strength, we have chosen in our study the total-etch adhesive systems or the 5th generation adhesives (Excite and Gluma One Bond) in order to facilitate the comparison with the Romanian experimental adhesive Ad1, which is a 4th generation or a 3 step total-etch technique.

The SEM analysis has revealed on most of the cross sections (74%) a visible hybrid layer, with no de-bonding at the interfaces, sections that were scored alpha. There were no significant differences of "ideal" interfaces between the two commercially available composites (TC and S2), but the experimental composite C1 presented significantly lower alpha scores. Specimens with no hybrid layer formation or an opening of the interfacial gaps between the different layers were scored Charlie. Again C1 showed higher charlie scores than TC and S2. We have attributed these observations not to the intrinsic nature of adhesives, their chemical structure, but most likely to the rheologic properties of the experimental adhesive resin which was more difficult to work with, more visquous than the other two (EX and GB). Bravo and Charlie scores in all studied systems can be attributed to some deficiency of the restorative technique, as many important studies have shown composite restorations to be very sensitive to technique (9,10).

The reliability of the microleakage *in vitro* testing was questioned by some authors, as there are significant differences among different authors and study models. The use of the unerrupted 3rd molars for dentine adhesion and dentine permeability testing was also disputed by Pashley and others (3) as they have found structural differences and and a higher wettablity and permeability in unerrupted teeth than in functional ones. In our microleakage study we have used human lower incisors that were functional on the dental arches for years and were extracted because of periodontal disease.

The optical microscope investigation of the dye penetration at different interfaces was used as an indicator of marginal gap formation. Our results confirm the findings of previous ones in which the quality and strength of the adhesion to enamel is significantly higher than the one obtained for the dentine (9,11). Also the microleakage was higher at the gingival margin than in enamel margins in all three study groups.

The results of our microleakage test have shown significantly higher microleakage scores for all 3 investigated composites for the gingival margin placed 1 mm below the CEJ than those places 1 mm above the CEJ ($p < 0.001$). The direction of the dentinal tubule on the bonded tooth surface in considered to be an important factor in the bond strength, therefore attention must be given to preparation standards and to finishing the cavity walls after preparation.

CONCLUSIONS

The microleakage testing using the optical miscroscope has shown similar results for the experimental composite C1 with its own adhesive system Ad1 as compared to the commercially available composite resins. All investigated systems (C1, C2 and C3) have revealed lower gap formation at the enamel margin, with a higher microleakage at the gingival margin, especially if placed below the CEJ.

The SEM investigation demonstrated more "ideal" interfaces on the commercial composite resins (TC and S2) as compared to the experimental C1 and Ad1, but more likely due to the rheological and manipulation properties of the new experimental adhesive system. Therefore, the authors believe that further investigation is needed in order to obtain an adhesive system with improved handling properties and a wider variety of colors for the Romanian experimental composite.

REFERENCES

1. Roulet JF, Reich T, Blunck U, Noack M. Quantitative margin analysis in the scanning electron microscope. *Scann Microsc* 1989 ; 3 : 147-159.
2. Gaengler P, Hoyer I, Montag R, Gaebler P. Micromorphological evaluation of posterior composite restorations – a 10 year report. *J Oral Rehabil* 2004 ; 31 : 991-1000.
3. Pashley DH. Dentine : a dynamic substrate – a review. *Scann Microsc* 1999 ; 3 : 161-176.
4. Nakabayashi N, Kojima K, Masuhara E. The promotion of adhesion by the infiltration of monomers into tooth substrates. *J Biomed Mater Res* 1982, 16 : 265-273.
5. Van Meerbeek B, Dhem A, Goret-Nicaise M, Braem M, Lambrechts P, Vanherle G. Comparative SEM and TEM examination of the ultrastructure of the resin-dentin interdiffusion zone. *J Dent Res* 1993, 72 : 495-501.
6. Öztas¸ N, Ölmez A. Effects of one versus two-layer applications of a self-etching adhesive to dentin of primary teeth : A SEM study. *J Contemp Dent Pract* 2005 ; 6 (1) : 018-025.
7. Tay FR, Pashley DH. Aggressiveness of contemporary self-etching systems. Part I : Depth of penetration beyond dentin smear layers. *Dent Mater* 2001 ; 17 : 296-308.
8. Ateyah NZ, Elhejazi AA. Shear bond strenght and microleakage of four types of dentin adhesives materials. *J Contemp Dent Pract* 2004 ; 5 (1) : 001-006.
9. Swift EJ, Perdigao J, Heymann HO. Bonding to enamel and dentine : A brief history and state of art. *Quintessence Int* 1995 ; 26 : 95-110.
10. Wilson NH, Dunne SM, Gainsford ID. Current materials and techniques for direct restorations in posterior teeth. Part 2 : Resin composite systems. *Int Dent J* 1997 ; 47 (4) : 185–193.
11. Gwinnett AJ, Kanja J. Micromorphology of the bonded dentin interface and its relationship to bond strength. *Am J Dent* 1992 ; 5 : 73-77.
12. Raskin A, D'Hoore W, Gonthier S, Degrange M, Dejou J. Reliability of in vitro microleakage tests : a literature review. *J Adhes Dent* 2001 ; 3 : 295-308.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

RESTAURĂRILE CU RĂŞINI COMPOZITE ŞI MATERIALE HIBRIDE. STUDIU CLINIC ÎN CAVITĂŢI DE CLASA A II-A

Cătălina Iulia Săveanu, I. Dănilă
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina de Prevenţie Oro-Dentară

RESTORATIONS WITH COMPOSITE RESIN AND HYBRID MATERIALS CLINICAL STUDY FOR CLASS II CAVITIES (Abstract): The aim of this study was to analyze the in vivo interface biomaterials - dental hard structures associated techniques applied in the cavities of class II after 3 years. **Material and method**: The study was longitudinal clinical type. They restored a total of 90 teeth of class II. Cavity preparation was done by mechanical treatment. Cavity preparation was done by mechanical treatment. Filling cavities was performed using as a substitute enamel composite resin (CR) Filtek Supreme (3MESPE) giomer (G) Beautiful (Shofu) and as a substitute dentinar resin modified glass ionomer (RMGI) Vitremer (3MESPE) and compomer flow (C flow) Dyract Flow (Dentsply De Trey) restorations were divided into 4 groups depending on materials used. Group 1-CR-RMGI -24 restoration, Group 2- G-RMGI 23-restoration, Group 3- G-Cflow 21-restoration, Group 4-CR-C flow 22-restoration. Evaluation was done with restorations: modified Rydge criteria. Statistical data processing was performed with SPSS 10.00, 13.00 setting a threshold of p = 0.05 signified statistical. **Results**: Analysis of color criteria that there are significant differences in terms of 24 months for restorations made with composite resin for p = 0.05 (R = 0.368). The 12-month evaluation of marginal coloration was in favor of the restorations made with resin composite Filtek Supreme (3MESPE) score A in 95.65% (44) p = 0037. **Conclusion**: Restorations success depends largely on the nature of the material, the dental composition adjacent wall restoration and by possibility can prevent marginal leakage. **Key words**: RESTORATION, COMPOSITE RESIN, GIOMER

Restaurarea odontală în distrucţiile coronare aproximale de la nivelul cavităţilor de clasa aII-a pune adeseori întrebări legate de alegerea soluţiei optime în ceea ce priveşte materialul de restaurare. Aceste dificultăţi se datorează faptului că închiderea marginală la nivelul pragului gingival este dificil de realizat, recomandarea fiind de orientare spre materiale uşor de aplicat, cu mecanism chimic de aderare, contracţie mică de polimerizare, rezistenţă la uzură şi aspect fizionomic atunci când exigenţele o cer.

Scopul acestui studiu a fost analiza "in vivo" a interfeţei biomateriale – structuri dure dentare aplicate în tehnici simple sau asociate pe cavităţi de clasa aII-a.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a realizat pe un număr de 50 de subiecţi cu vârsta cuprinsă între 16 şi 65 de ani la care s-au realizat un număr de 90 de restaurări de clasa aII-a. Studiul a fost de tip clinic longitudinal, conceput şi derulat conform instrucţiunilor (modificate) ADA cu privire la Ghidul de Protocolul Clinic pentru Materiale Bioadezive (Ianuarie 1994). Selectarea subiecţilor şi a dinţilor s-a realizat conform următoarelor criterii astfel criteriile de includere au urmărit ca pacienţii să fie fără antecendente medicale semnificative sau alergii la produsele utilizate; cooperanţi pe toată durata tratamentului; cu disponibilitate la dispensarizare

TABELUL I

Frecvenţa tipurilor de materiale utilizate

Grupul	*Substitut de smalţ*	*Substitut de dentină*	*Număr(%)*	*Procent %*
1	RC	RMGI	24 (26,70%)	21,7
2	G	RMGI	23 (25,60)	19,2
3	G	C flow	21 (23,30%)	18,3
4	RC	C flow	22 (24,40%)	15,8
RMGI – răşină modificată glass ionomer, RC – răşină compozită, C-compomer, G-giomer				

TABELUL II

Rezultatele testului Chi pătrat privind analiza criteriului coloraţie marginală la grupurile 1 şi 2. Evaluare la 12 luni

	Valori	**df**	**Asymp.Sig. (bilateral)**	**Exact Sig. (bilateral)**	**Exact Sig. (unilateral)**
Pearson Chi pătrat	4.452^b	1	.035		
Coeficientul de corecţie	2.891	1	.089		
Likelihood Ratio	4.845	1	.028		
Metoda test Fisherăs				.048	.042
Asocierea Linear-linear	4.357	1	.037		
Nr. de cazuri valide	47				
a.Compus pentru table 2X2, b.2dintre valorile aşteptate sunt aşteptate sunt mai mici ca 5. Minimum de valori aşteptate – determinate teoretic este de 3.43. , df –grade de libertate, Exact.Sig. – semnificaţia statistică					

şi care să prezinte dinţi vitali cu leziuni carioase medii şi superficiale de clasa a II-a. Includerea subiecţilor în studiu s-a realizat prin obţinerea consimţământului informat al acestora. Pacienţii au fost introduşi în baza de date conform anumitor coduri. Prepararea cavităţilor s-a realizat cu minim de sacrificiu de substanţă dură dentară conform principiilor moderne de tratament a leziunilor carioase prin tratament mecanic cu freze diamantate pară (nr. 330 şi 329) sau cilindrice cu capătul rotunjit (nr.245, 271, 272) turate la viteze înalte pentru smalţ şi cu freze turate la viteze joase pentru dentină pentru a realiza planşee netede şi unghiuri interne rotunjite. (1). Obturarea cavităţilor s-a realizat utilizându-se ca substitut de smalţ răşină compozită (RC) Filtek Supreme (3MESPE), giomer (G) Beautifull (Shofu) şi ca substitut dentinar răşină modificată glass ionomer (RMGI) Vitremer (3MESPE) şi compomer flow (C flow) Dyract flow (Dentspy De Trey) restaurările fiind împărţite în 4 grupuri conform cu tabelul I.

Restaurările au fost realizate în funcţie de materialele utilizate conform indicaţiilor fabricantului. Evaluarea parametrilor clinici a urmărit calitatea restaurărilor finalizate prin : criteriile Ryge modificate de evaluare a restaurărilo ; retenţia restaurărilor ; sensibilitatea şi complicaţiile postoperatorii ; Evaluarea periodică s-a realizat initial, la 6 luni, la 12 luni, 24 luni şi 36 de luni. La fiecare evaluare s-au consemnat în fişă criteriile de apreciere a obturaţiilor, sensibilitatea pentru fiecare restaurare. Fişele de lucru au fost standardizate conform cerinţelor protocolului de evaluare a restaurărilor. Prelucrarea datelor statistice s-a realizat cu programul SPSS 10.00, 13.00 (Statistical Package for Social Sciences) stabilindu-se un prag de semnificaţe statistică de $p \leq 0, 05$.

REZULTATE

Retenţia restaurilor a fost prezentă în 100% din cazuri. Analiza obturaţiilor de la nivelul cavităţilor de clasa aII-a s-a realizat între grupurile cu acelaşi substitut dentinar şi apoi al obturaţiilor cu acelaşi substitut

TABELUL III

Stabilirea de corelaţii între grupurile studiate 1 şi 2 în ceea ce priveşte analiza criteriului coloraţie marginală. Evaluare la 12 luni

		Valori	Asymp. Std. Error^{a}	Aprox.^{b}	Aprox.Sig.
Nominal - Nominal	Phi	.308			.035
	Cramer's V	.308			.035
	Coeficient de contingenţă	.294			.035
Interval - Interval	Pearson's R	.308	.118	2.170	.035^{c}
Ordinal - Ordinal	Corelaţia Speaman	.308	.118	2.170	.035^{c}
Nr. de cazuri valide		47			

a.neasumarea ipotezei nule, b.utilizarea asimptotică a erorii standard prin asumarea ipotezei de nul, c. bazat de aproximaţie normală, Exact.Sig. – semnificaţia statistică

TABELUL IV

Rezultatele testului Chi pătrat privind analiza criteriului culoare la grupurile 1-4 şi 2-3. Evaluare la 12 luni

Evaluarea la 12 luni	Valori	df	Asymp.Sig. (bilateral)	Exact Sig. (bilateral)	Exact Sig. (unilateral)
Pearson Chi pătrat	4,447^{b}	1	.012		
Coeficientul de corecţie	3.602	1	.021		
Likelihood Ratio	4.484	1	.011		
Metoda test Fisheräs				.019	.010
Asocierea Linear-linear	4.397	1	.012		
Nr. de cazuri valide	90				

b. nici o valoare din cele aşteptate nu este mai mică ca 5. Minimum de valori aşteptate – determinate teoretic este de 22.00

de smalţ. Astfel analiza criteriului culoare iniţial, la 6 si 12 luni pune în evidenţă anumite diferenţe dar acestea nu sunt semnificative în schimb la evaluarea de la 24 de luni se remarcă faptul că sunt diferenţe semnificative din punct de vedere statistic între grupuri p=0.013 răşina compozită hibridă cu nanoparticule primind un scor ce tinde spre ideal în 33,33%(8) din cazuri faţă de giomer în 4,34%(1) din cazuri diferenţele situându-se între ideal şi acceptabil clinic $\chi^2=6.373$ pentru df=1,cu R=0,368. Analiza criteriului coloraţie marginală la 12 luni indică că sunt diferenţe p=0.042 răşina compozită hibridă cu nanoparticule primind un scor A în 95,83%(1) din cazuri faţă de giomer scor A în 73.91%(17) din cazuri, $\chi^2=4.452$ pentru df=1 cu R=0,308 (tab. II şi III).

Analiza grupurilor cu acelaşi substitut de smalţ respectiv răşină compozită (gr1-4) cu giomer (gr. 2-3) pune în evidenţă la evaluarea criteriului culoare iniţial, la 6 şi 12 luni faptul că există diferenţe p<0.05 restaurările cu răşină compozită Filtek Supreme (3MESPE) primind scor O în 76.08% (35) din cazuri faţă de 50%(22) în cazul restaurărilor realizate cu giomer Beautifull (Shofu) ajungând ca la evaluarea de la 24 de luni să prezinte la nivelul restaurărilor cu răşină compozită Filtek Supreme (3MESPE) un scor O în 60,86%(28) din cazuri faţă de 36.95%(17) în cazul restaurărilor realizate cu giomer Beautifull (Shofu) restul obturaţiilor din ambele combinaţii de grupuri primind scorul A – acceptabil clinic. Valoarea testului Chi pătrat a fost de $\chi^2=6.590$ pentru df=1 cu p=0.009 la evaluarea iniţială ulterior diferenţele fiind foarte mici. Nivelul de semnificaţie p<0.05 arată că legătura este semnificativă statistic intensitatea acesteia fiind r=0,222 la evaluarea de la 1 an (tab. IV şi V).

Analiza criteriului coloraţie marginală

TABELUL V

Stabilirea de corelaţii între grupurile studiate 1-4 şi 2-3 în ceea ce priveşte analiza criteriului culoare. Evaluare la 12 de luni

Evaluarea la 12 luni		**Valori**	**Asymp. Std. Error**[a]	**Aprox.**[b]	**Aprox.Sig.**
Nominal - Nominal	Phi	.222			.035
	Cramer's V	.222			.035
	Coeficient de contingenţă	.217			.035
Interval - Interval	Pearson's R	.222	.103	2.139	.035 [c]
Ordinal - Ordinal	Corelaţia Speaman	.222	.103	2.139	.035 [c]
Nr. de cazuri valide		90			
a.neasumarea ipotezei nule, b.utilizarea asimptotică a erorii standard prin asumarea ipotezei de nul, c. bazat de aproximaţie normală, Exact.Sig. – semnificaţia statistică					

TABELUL VI

Rezultatele testului Chi pătrat privind analiza criteriului coloraţie marginală la grupurile1-4 şi 2-3. Evaluarea de la 12 luni

	Valori	**df**	**Asymp.Sig. (bilateral)**	**Exact Sig. (bilateral)**	**Exact Sig. (unilateral)**
Pearson Chi pătrat	4.358[b]	1	.037		
Coeficientul de corecţie	3.070	1	.080		
Likelihood Ratio	4.612	1	.032		
Metoda test Fisherăs				.047	.038
Asocierea Linear-linear	4.309	1	.038		
Nr. de cazuri valide	90				
a.Compus pentru table 2X2, b. o valoare (25%) din cele aşteptate este mai mică ca 5. Minimum de valori aşteptate – determinate teoretic este de 4.89 , df –grade de libertate, Exact.Sig. – semnificaţia statistică					

pune în evidenţă faptul că numai la evaluarea de la 12 luni există diferenţe semnificative din punct de vedere statistic în favoarea grupului cu restaurări realizate cu răşină compozită Filtek Supreme (3MESPE) scor A în 95,65% (44) din cazuri faţă de grupul cu restaurări realizate cu giomer Beautifull (Shofu) 81,8% (36) restul fiind cu scor B respectiv cu mai puţin de 50% din margini cu discoloraţii, acestea fiind prezente predominent la nivelul componentei aproximale. Nivelul de semnificaţie p=0.037 arată că legătura este semnificativă statistic, intensitatea acesteia fiind de R=0,221 (tab. VI şi VII).

DISCUŢII

Realizarea obturaţiilor la nivelul cavităţilor de clasa a II-a prin tehnica "sand-

TABELUL VII

Stabilirea de corelaţii între grupurile studiate 1-4 şi 2-3 în ceea ce priveşte analiza criteriului coloraţie marginală. Evaluarea de la 12 luni

		Valori	**Asymp. Std. Error**[a]	**Aprox.**[b]	**Aprox.Sig.**
Nominal - Nominal	Phi	.220			.037
	Cramer's V	.220			.037
	Coeficient de contingenţă	.215			.037
Interval - Interval	Pearson's R	.221	.092	2.116	.037
Ordinal - Ordinal	Corelaţia Speaman	.220	.092	2.116	.037[c]
Nr. de cazuri valide		90			.037 [c]
a.neasumarea ipotezei nule, b.utilizarea asimptotică a erorii standard prin asumarea ipotezei de nul, c. bazat de aproximaţie normală, Exact.Sig. – semnificaţia statistică					

wich deschis" a avut drept scop utilizarea la maximum a proprietăţilor fizice şi fizionomice a fiecărui material şi în prezenţa adeziunii am încercat obţinerea pe cât posibil a unei restaurări unitare a dintelui. Studii similare au avut de asemenea scoruri acceptabile din punct de vedere clinic de exemplu evaluarea restaurărilor cu criteriile USPHS Ryge realizate pe cavităţi de clasa I, II, III, IV şi aV-a cu materialul compozit Esthet X a pus în evidenţă un singur caz de discoloraţie marginală dar fără prezenţa cariei secundare. Toate restaurările au primit scor A şi B cu respectarea finisării suprafeţei restaurărilor (2). Compozitele flow favorizează reducerea microfisurilor la nivelul marginilor gingivale (plasate la distanţă de 1 mm apical de joncţiune) a restaurărilor de clasa a-II-a ($p<0,05$), dar oricum acestea vor fi în număr mai crescut decât la nivelul marginilor ocluzale (3). Utilizarea icurilor transparente creşte puterea de aderare de la 26,39MPa la 44,21MPa (4). Un studiu realizat pe cavităţi de clasa I şi a II-a realizate cu Tetric HB (Ivoclar Vivadent) au arătat de asemenea scorul A în procent de 100% pentru criteriul forma anatomică, pigmentaţii marginale, carii secundare şi rezistenţa la uzură, un procent de 97% din restaurări primind scor A pentru adaptarea marginală şi conturul axial, şi 92% scor A pentru rezistenţa la uzură. Nu s-au înregistrat diferenţe semnificative din punct de vedere statistic între scorurile iniţiale şi cele de la 6 luni (5). În schimb ormocerul (Definite – Degussa) prezintă dificultăţi în adaptarea marginală primind scorul B la 8 din 39 de restaurări realizate (6). Un alt studiu comparativ realizat cu ormocer (Definite - Degussa) şi o răşină compozită hibridă (Pertac 2 – 3M ESPE) realizat pe cavităţi de clasa I şi II -a a demonstrat că ormocerul prezintă o medie a ratei de eşec de 25,4% versus 4,5% pentru răşina compozită (7) rezultate susţinute şi de alte studii ce au fost evaluate la 1 an de la realizarea restaurărilor cu Ormocer (Admira - VOCO) rata de succes fiind în medie de 70% (8). Evaluarea la 1 an a 138 de restaurări de cavităţi de clasa I cu Filtek Z250 (3M ESPE) şi Z-100 a arătat că nu s-au înregistrat diferenţe semnificative din punct de vedere statistic între cele două materiale în ceea ce priveşte criteriile Ryge de apreciere a obturaţiilor (9) Alt studiu (10) a pus în evidenţă acelaşi lucru. La evaluarea la doi ani, restaurări realizate cu compozite posterioare cu două sisteme adezive diferite a arătat că nu există diferenţe statistic semnificative între sistemul adeziv autodemineralizant (Prompt L-Pop – 3M ESPE) şi sistemul primer adeziv Prime& Bond NT (Dentsply De Trey) $p<0.05$. Compozitele posterioare ca Prodigy Condensable (Kerr) indică o rată de retenţie de 97% la 1 an de la evaluare (11). Evaluarea la 6 ani a unor restaurări (clasa I şi aII-a) cu Z 100, Tetric, Charisma a arătat că numai 15% dintre restaurări au necesitat reaplicare, iar dintre cele rămase nu au existat diferenţe semnificative din punct de vedere statistic (12,13,14). Evaluarea la 17 ani a unor restaurări compozite pe cavităţi de clasa a I şi a II-a a găsit o medie de 83% scor A (15). Sigilarea canaliculelor dentinare s-a realizat într-un mod corespunzător în studiul nostru înregistrându-se foarte puţine cazuri de sensibilitate postoperatorie. Acest fapt se poate datora abilităţii de sigilare a materialului de sigilare Adper Prompt L-Pop (3M ESPE) care scade permeabilitatea dentinară aspect demonstrat în alte studii de specialitate, cu 55% (39-70) la nivelul dentinei supusă presiunii pulpare, cu 77% (68-83) la nivelul dentinei uscate şi cu 41% (27-65) la nivelul dentinei umede faţă de 48%, 42%, 38% cu Seal Protect (Dentsply DeTrey) (16,17). Oricum la o lună de la realizarea restaurărilor sensibilitatea a fost identică la dinţii restauraţi cu liner de glass ionomer faţă de cei restauraţi cu răşină compozită. Succesul restaurărilor depinde în mare măsură de natura materialului, de consistenţa peretelui dentar adiacent restaurării şi de posibilitatea de prevenire a microfisurilor marginale. Sistemele moderne de adeziune facilitează utilizarea acestora prin reducerea timpilor operatori şi îndepărtarea timpului de spălare evitând posibilitatea contaminării.

CONCLUZII

Lărgirea paletei coloristice în cazul restaurărilor cu răşina compozită hibridă cu nanoparticule Filtek Supreme (3MESPE) face ca acestea să primească un scor ce tinde spre ideal diferenţele situându-se între ideal şi acceptabil clinic. Analiza grupurilor cu acelaşi substitut de smalţ respectiv răşină compozită cu giomer pune în evidenţă diferenţe în analiza criteriilor coloraţie marginală şi culoare la evaluarea de la 12 şi 24 de luni în favoarea restaurărilor realizate cu răşină compozită Filtek Supreme (3MESPE). Sensibilitatea restaurărilor a fost mai mare la nivelul celor realizate cu răşină compozită faţă de restaurările realizate cu giomer Beautiful (Shofu).

BIBLIOGRAFIE

1. Ernst CP, Aksogan K, Mezer G, Willershausen B. Clinical performance of Prodigy Condensable Restorations after one year. *IADR* 2002 ; San Diego : abs. 0435.
2. George DL, Barnes DM. Clinical evaluation of esthetex composite restorative material. *IADR* 2002 ; San Diego : abs. 0430.
3. Leevailaj C, Cochran MA, Matis BA, Moore BK, Plah JA. Microleakage of posterior packable resin composites with and without flowable liners. *Oper Dent* 2001 ; 26 (3) : 302-307.
4. Calixto AL, Cavina DA, Gomes JC, Gomes OMM, Candido MSM, Pilatti GL. Tensile bond strength of class II composite resin restoration. *IADR* 2002 ; San Diego : abs. 0452.
5. Triolo PT, Ontiveros JC, O'Keefe KL, Henderson VM, Ward MT, Poers JM. A 6-month clinical evaluation of tetric HB posterior resin composite. *IADR* 2002 ; San Diego : abs. 0436.
6. Cefaly DFG, Lopes LG, Franco EB, Mondelli RFL, Lauris JRP, Navarro MFL. Clinical evaluation of two packable posterior composites. *IADR* 2002 ; San Diego : abs. 0440.
7. Manhart J, Chen HyY, Spoerlein F, Hickel R. 2-year clinical evaluation of definite ormocer--restorations in posterior teeth. *IADR* 2002 ; San Diego : abs. 0439.
8. Klimm HW, Helbig EB, Hennig C, Haufe E, Richter G. An ormocer-based restorative material used in class V cavities- a one-year follow-up. *IADR* 2002 ; San Diego : abs. 0438.
9. Pereira LCG, Esmeral LIL, Cefaly DFG, Ishikiriama A, Navarro MFL. One-year evalation of class III composite. *IADR* 2002 ; San Diego : abs. 0432.
10. Tanter J, Narhi TO, Ostela I et al. Anterior composite restauration : 1 year evaluation of clinical performance. *IADR* 2002 ; San Diego : abs. 0431.
11. Ernst CP, Streich S, Victor A, Willershasen B. Marginal adaptation of self-etching adhesives in class II cavities. *IADR* 2001, Chiba : abs. 00233.
12. Busato AL, Loguercio AD, Reis A, de Oliveira Carrilho MR. Clinical evaluation of posterior composite restorations : 6-year results. *Am J Dent* 2001 ; 14 (5) : 304-308.
13. Turkun LS, Aktener BO. Twenty-four-month clinical evaluation of different posterior composite resin materials *J Am Dent Assoc* 2001 ; 132 (2) : 196-203.
14. Pesun IJ, Olson AK, Hodges JS, Anderson GC. In vivo evaluation of the surface of posterior resin composite restorations : a pilot study. *J Prosthet Dent* 2000 ; 84 (3) : 353-359.
15. Wilder AD Jr, May KN Jr, Bayne SC, Taylor DF, Leinfelder KF. Seventeen-year clinical study of ultraviolet-cured posterior composite Class I and II restorations. *J Esthet Dent* 1999 ; 11 (3) : 135-142.
16. Hiller KA, Schicker A, Schmalz G. Effects of dentin desensitizing agents on dentin permeability under different application conditions. *AADR* 2003 ; abs. 0632.
17. Bouillaguet S, Duroux B, Ciucchi B, Hidehiko S. Ability of adhesive systems to seal dentin surfaces : an in vitro study ! *J Adhesive Dent* 2000 ; 2 (3) : 201-208.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

MEDICINĂ DENTARĂ **ARTICOLE ORIGINALE**

EVALUAREA RISCULUI CARIOGEN LA POPULAŢIA DE 6-20 ANI DIN ORAŞUL BACĂU

Irina Costache, I. Dănilă
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina Dentistică Preventivă

CARIES RISK ASSESSMENT IN 6-20YEAR POPULATION FROM BACAU (Abstract): The Cariogram is a new concept that illustrates graphically the individual caries risk profile. Aim of this study was to assess the young population from Bacau by means of the Cariogram. **Material and method**: Data were collected from 273 subjects by clinical examination, health questionary and saliva sampling. The caries risk of each individual, was obtained using the Cariogram model. **Results**: High risk factors for the development of caries are the oral hygiene, carbohydrate nutrition, the viscosity of the saliva, the buffer capacity and the incidence of caries. The group with the high caries risk was the 15-20 year group, $\chi^2 = 48.22$; $p < 0.01$. Past caries experience, at 6 and 12 years the DMFT index was 0.9 and 2.99; at 20 years was higher - 5. Moderate risk children were using fluoride products in 87,6% of cases, and the group with high caries risk only 3.7%. The buffer capacity was weak in high caries risk children an normal in the other two groups ($\chi^2 = 209.9$; $p < 0.01$). The Streptococcus mutans counts was found 99.2% in saliva of the high caries risk children. The low risk group had restrictions on the intake of carbohydrates with the main meals in 89,3% of cases. Streptococcus mutans counts, fluoridation programme and buffer capacity of the saliva showed significant correlation with the caries risk. **Conclusion**: Cariogram is useful educational programme in universities and also in dental clinics.

Key words: CARIES RISK ASSESSMENT, CARIOGRAM, CARIES EXPERIENCE

Boala carioasă reprezintă o boală infecţioasă, transmisibilă, un proces distructiv, ireversibil, în care sunt implicaţi trei factori principali cu o strânsă interlegatură : factori interni ce ţin de gazdă (saliva şi structurile dentare), placa bacteriană şi facorii externi (alimentele hidrocarbonate - dietă) (1). Componentele esenţiale ale unui program adegvat de apreciere a riscului de carie trebuie să cuantifice şi să evidenţieze toţi aceşti factori şi interelaţiile dintre aceştia, astfel riscul cariogen poate fi evaluat analizând următorii factori : experienţa carioasă a gazdei, folosirea fluorului, alimentaţia, prezenţa plăcii bacteriene, factorii salivari, factorii bacterieni. Singurul program care ilustrează interacţiunea dintre toţi aceşti factori este 'Cariograma', care reprezintă un model nou de evidenţiere a legăturii dintre flora bacteriană orală, alimentaţie şi răspunsul gazdei. Modelul este prezentat sub forma unei diagrame (Cariogramă)(2). Pentru a utiliza Cariograma în aprecierea riscului carios trebuie luaţi în considerare factorul microbian, alimentar, teren şi circumstanţele pentru a aprecia probabilitatea de a evita apariţia cariei dentare. Aceste date trebuie coroborate cu datele obţinute din examenul clinic(3). Cariograma este un program educaţional care demonstrează mai bine aspectele multifactoriale ale bolii carioase şi foloseşte ca ghid pentru estimarea riscului cariogen. Acest program poate fi folosit în studii clinice, şi în practica privată pentru scopuri educaţionale. Scopurile cariogramei sunt următoarele : realizează o corelaţie între factorii determinanţi ai bolii carioase ; ne dă noi perspective în “şansa de a evita noi leziuni cariogene”, exprimă riscul cariogen grafic, recomandă ţintit măsuri preventive ale bolii carioase (2,3,4).

Obiectivele acestui studiu au fost de a evalua riscul cariogen prin Cariogramă la populaţia şcolară cu vârste cuprinse între 6 şi 20 ani, în practica privată din oraşul Bacău, evidenţiind relaţiile strânse dintre factorii predominanţi ai bolii carioase demonstrând grafic „şansa de a evita apariţia de noi leziuni carioase”.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a cuprins 273 de subiecţi cu vârste între 6 şi 20 ani, din mediul urban şi rural din judeţul Bacău, copii din familii cu statut socio-economic diferit, cu adresabilitatea clinicii noastre private. Pentru evaluarea stării de sănătate orală a copiilor, ca prim pas s-a recurs la completarea de către copii şi părinţi, a unor serii de întrebări, pe baza unor chestionare, care cuprind date generale ale copilului (sex, domiciliu, vârstă) ; frecvenţa vizitelor la stomatolog în ultimele 12 luni, motivul vizitelor ; cunoştinţele şi atitudinile referitoare la sănătatea orală : frecvenţa periajului dentar ; frecvenţa ingestiei de hidrocarbonate, consumul de hidrocarbonate ; numărul meselor pe zi ; numărul copiilor în familie ; venitul damilial.

Toţi copii au fost examinaţi clinic în cadrul clinicii private Denta, Bacău, conform normelor Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (4) înregistrându-se următorii parametrii clinici :

INDICII CAO (numărul de dinţi cariaţi, absenţi şi obturaţi) au fost evidenţiati pe baza examenului clinic.

INDICII DE PLACĂ BACTERIANĂ fără relevare Silness şi Loe se calculează conform literaturii de specialitate (5) : pe cele 4 suprafeţe ale dinţilor (vestibulară, orală, mezială şi distală) a dinţilor 16,12,24 şi 36,32,44 se înregistrează depozitele moi şi mineralizate de pe suprafeţele cervicale ale dinţilor (5).

TESTELE MICROBIENE : identificarea streptococcului mutans salivar cu ajutorul kitului GC Saliva Check – Mutans (test de identificare în 15 minute a streptococcului mutans în practica privată).

TESTELE SALIVARE : identificarea ratei fluxului salivar şi a capacităţii tampon salivară cu GC Saliva – Check Buffer : se dă pacientului să mestece pentru 30 secunde o bucăţică de parafină, după care elimină saliva acumulată într-un recipient steril, apoi pacientul continuă să mestece timp de cinci minute, timp în care se urmăreşte rata fluxului salivar. Evaluarea capacităţii tampon salivare se realizează cu ajutorul benzilor GC Saliva – Check Buffer, care îşi modifică culoarea, evidenţiind capacitatea tampon salivară şi ph-ul acesteia.

Aceste date, obţinute după completarea chestionarelor, după realizarea diferitelor teste şi a examinării clinice s-au introdus în programul de evaluare a riscului cariogen, Cariograma, pentru fiecare subiect, obţinându-se o exprimare grafică individuală a riscului cariogen.(6) Fiecărei variabile îi corespunde un scor de la 0 la 3 : 0 fiind maxim iar 3 nefavorabil (tab.I)

Pentru fiecare subiect participant la studiu s-a obţinut câte o diagramă, cariogramă, riscul cariogen al fiecăruia fiind exprimat în „Şansa de a evita apariţia de noi leziuni cariogene”.

REZULTATE

Media numărului de dinţi cariaţi este mai mare decât media numărului de dinţi obturaţi, iar numărul de dinţi absenţi este 0 la grupa de vârstă 6 -11 ani. Media numărului de dinţi cariaţi este cu 0,3% mai mare decât media numărului de dinţi obturaţi, iar media numărului de dinţi absenţi este

TABELUL I
Variabilele folosite pentru a obţine Cariograma

	Variabile	Date folosite	Scorul cariogramei
Circumstanţe	Experienţa carioasa	Indicele CAO şi apariţia de noi leziuni cariogene	0 : CAO = 0 1 : status odontal bun 2 : status odontal normal pentru grupa de vârstă 3 : apariţa de noi leziuni cariogene
Circumstanţe	Boli generale	Metoda chestionarului	0 : fără boli generale 1 : condiţii medii de boală 2 : afecţiuni generale severe
Alimentaţie	Consumul de hidrocarbonate	Metoda chestionarului	0 : consum foarte redus 1 : consum redus 2 : consum moderat 3 : consum crescut
Alimentaţie	Frecvenţa alimentaţiei	Metoda chestionarului	0 : frecvenţă foarte mică 1 : frecvenţă mică 2 : frecvenţă mare 3 : frecvenţă foarte mare
Factor microbian	Acumularea Plăcii bacteriene	Indicele Silness-Loe	0 : $<0{,}4$ 1 : 0,4 – 1 2 : 1,1 -2 3 : >2
Factor microbian	Streptococcul mutans	GC Saliva Check – Mutans	0 : 0 1 : $<$500,000 CFU/mL 2 : $>$500,000 CFU/mL
Susceptibiltate	Utilizarea fluorului	Metoda chestionarului	0 : utilizare regulată 1 : pastă de dinţi cu fluor şi inconstant măsuri adiţionale 2 : numai pastă de dinţi 3 : nici o măsură
Susceptibiltate	Secreţia salivară	Rata fluxului salivar	0 : normală 1 : scăzută faţă de normal(0,9-1,1ml) 2 : scăzută$<$0,9ml 3 : foarte scăzută $<$0,5ml
Susceptibiltate	Capacitatea tampon salivară	GC Saliva – Check Buffer	0 : normală 1 : redusă 2 : scăzută

una foarte mică (0,27) la grupa de vârstă 12-14 ani, iar la 15 -20 ani media numărului de dinţi cariaţi este aproximativ egală cu media numărului de dinţi obturaţi, iar numărul de dinţi absenţi este mai mare decât la grupa de vârsta 12-14 ani (0,94 faţă de 0,27) (fig. 1).

Folosind testul statistic Chi-square în asocierea coeficienţilor de placă bacteriană şi mediul subiecţilor constatăm ca diferenţele dintre variante nu sunt semnificative din punct de vedere statistic : $\chi^2 = 3{,}07$; $p > 0{,}05$ între subiectii din mediul urban şi cei din mediul rural. Folosind corelaţia Pearson am obţinut $p < 0{,}01$: varianta „risc cariogen mic” este asociată în principal cu cultura săracă în streptococc mutans, „risc cariogen mediu” este asociată în prin-

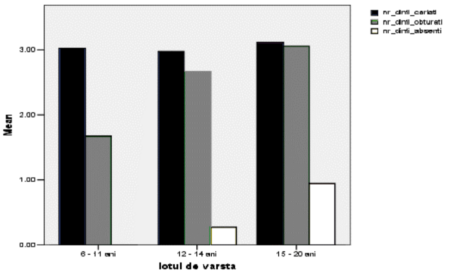


Fig. 1. Indicele CAO pe grupe de vârstă

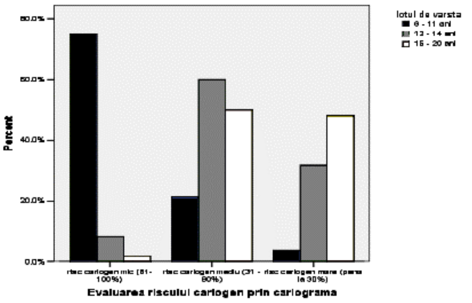


Fig. 3. Riscul cariogen pe grupe de vârstă

cipal cu, cultura cu streptococc mutans, iar „risc cariogen mare” cu cultura bogată în streptococc mutans. Varianta „risc cariogen mic” şi „risc cariogen mediu” sunt asociate cu răspunsul „da” la întrebarea „folosiţi apa de gură ? ”, iar „risc cariogen mare” cu răspunsul „nu” la întrebarea menţionată, $\chi^2 = 205,8$; $p < 0,01$ (fig. 2).

Indexul Pearson a fost utilizat pentru a studia corelaţia între diferite variabile şi riscul cariogen, asocierile fiind semnificative din punct de vedere statistic : riscul cariogen şi capacitatea tampon a salivei ($\chi^2 = 209,9$; $p < 0,01$), risc cariogen – frecvenţa alimentaţiei ($\chi^2 = 423,05$; $p < 0,01$), risc cariogen – consum de alimente hidrocarbonate ($\chi^2 = 313,9$; $p < 0,01$).

Riscul cariogen mic la grupa de vârstă 6-11 ani are o frecvenţă mare : $\chi^2 = 66,17$; $p < 0,01$, la grupa de vârstă 12-14 ani predomină ricul cariogen moderat $p < 0,01$, iar între 15 şi 20 ani constatăm că variantele „risc cariogen mediu” şi „risc cariogen mare” au frecvenţe aproximativ egale şi semnificativ mai mari $p < 0,01$ (fig. 3).

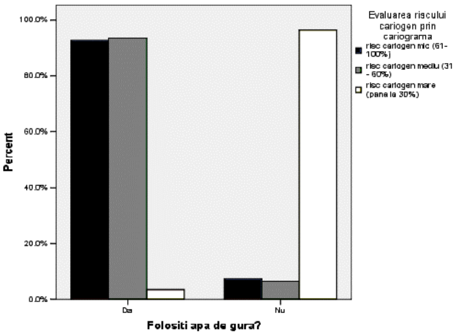


Fig. 2. Asocierea riscului cariogen şi utilizarea produselor fluorurate

DISCUŢII

Scopurile cariogramei sunt următoarele : realizează o corelaţie între factorii determinanţi ai bolii carioase ; ne dă noi perspective în şansa de a evita noi leziuni cariogene, exprimă riscul cariogen grafic, recomandă ţintit măsuri preventive ale bolii carioase, poate fi folosită şi în practica privată (4). Controlul cariei dentare se poate realiza prin reducerea sectoarelor ce poate fi unidirecţională pe un anumit sector sau multidirecţională pe mai multe sectoare : pentru a utiliza cariograma în aprecierea riscului carios trebuie să ţinem cont de factorul microbian, alimentar, teren, circumstanţele pentru a evalua probabilitatea de a evita apariţia cariei dentare(4,6,7).

Scopul acestui studiu a fost de a încadra subiectii într-o grupă de risc cariogen prin intermediul Cariogramei şi de a implementa măsuri preventive şi minim invazive ţintite pe factorii determinanţi ai bolii carioase şi implicit pe fiecare grupă de risc cariogen. Studii asemanatoare au fost realizate şi în Bulgaria, 2008 (8) demonstrând că riscul cariogen este puternic corelat cu factorii determinanţi ai bolii carioase.

CONCLUZII

Experienţa carioasă anterioară, factorul microbian, folosirea fluorului, capacitatea tampon salivară sunt factori importanţi în determinarea Cariogramei şi implicit în stabilirea riscului cariogen şi a şansei de a evita noi leziuni cariogene. Indicele de cariei creşte cu vârsta copilului, iar frecvenţa cazurilor de copii cu dinţi indemni scade. Riscul carios a fost asociat puternic pozitiv cu factorii determinanţi ai bolii carioase. Indicele CAO este la vârsta de 12 ani – 2,99, şi creşte până la 20 ani având valoarea 5. Grupa de risc cariogen mare este grupa de vârstă cuprinsă între 15-20 ani.

MULŢUMIRI

Autorii muţumesc personalului clinicii Denta pentru adresabilitatea şi răbdarea de care au dat dovadă în realizarea studiului.

BIBLIOGRAFIE

1. Axelsson P. *Diagnosis and risk prediction of dental caries*. London : Quintessence Pub. Co. Inc, 2000.
2. Dănilă I, Amariei C, Barna S, Hanganu C, Baciu I. Riscul carios-terminologie, modele de apreciere, strategii. *Medicina Stomatologică* 1997 ; 2 (3) : 64-72.
3. Dănilă I. *Dentistică preventivă*. Bucureşti : Ed. Didactică şi Pedagogică, 2005.
4. Hanganu C, Murariu A. Caries risk assessment in dental students from Iasi, Romania. *OHDMBSC* 2008 ; 7 (3) : 42-47.
5. Moslehzadeh K. *WHO Oral Health Country/Area, Profile Programme,* Department of Non-communicable Diseases Surveillance/Oral Health WHO Collaborating Centre, Malmo University, Sweden, Silness – Loe Index, 1964 ;
6. Petersen PE. Assessing caries risk—using the Cariogram model. Swed Dent J Suppl 2003 ; (158) : 1-65.
7. Petersen PE. Sociobehavioural risk factors in dental caries - international perspectives. Community Dent Oral Epidemiol 2005 ; 33 (4) : 274-279.
8. Rashkova M, Peneva M. Study of the risk factors for the development of dental caries and creation of a system for assessment the risk of caries in children in Bulgaria. *OHDMBSC* 2008 ; 2 (3) : 4-11.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

MEZIALIZAREA MOLARILOR DOI SUPERIORI CU AJUTORUL MINIIMPLANTELOR ORTODONTICE

Oana Almăşan[1], H. Almăşan[2], Viorica Ţărmure[3], A. Şerbănescu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "I. Haţieganu" Cluj Napoca
Facultatea de Medicină Dentară
1. Catedra de Protetică Dentară
2. Catedra de Chirurgie Cranio-Maxilo-Facială
3. Catedra de Ortodonţie

MESIALIZATION OF UPPER SECOND MOLARS USING SKELETAL ANCHORAGE (Abstract) : Anchorage represents a great issue that challenged orthodontists all over the years. Nowadays, with the use of microimplants, it has become possible even to induce complex teeth movements. **Aim** : To present a clinical case in which mesialisation of upper second molars was performed by the means of using miniimplants. **Results** : The present case shows how a bilateral mesialization of upper second molars using skeletal anchorage was performed by orthodontic treatment using fixed appliances and miniimplants. **Conclusion** : The placing site of the miniimplants plays a huge role in the moments of force produced and delivered to the teeth, thus influencing tooth movement. Miniimplants increase tooth movement control, by the use of skeletal anchorage. The success of their usage depends upon its good primary stabilization and a judicious loading. **Key words** : ANCHORAGE, MINIIMPLANTS, UPPER MOLAR MESIALISATION

Ancorajul este definit de Webster ca fiind „un sprijin sigur care poate să reziste la o tracţiune puternică" (1). Ortodonţii s-au preocupat de găsirea unor soluţii de ancoraj care să nu fie dependente de cooperarea pacientului (2). Miniimplantele au devenit un standard acceptat in ortodonţie (3). Actualmente, cu ajutorul miniimplantelor (4) au devenit posibile deplasări ortodontice complexe. Dacă în trecut posibilităţile de deplasare dentară din zona molarilor erau dependente de aplicarea forţelor extraorale, în prezent sunt posibile tot mai multe deplasări dentare apelând la ancorajul scheletic, prin intermediul miniimplantelor ortodontice. A devenit posibilă inclusiv distalizarea dinţilor posteriori mandibulari, fără pierderea ancorajului (5). Pierderea de ancoraj poate apare ca efect secundar în urma mecanoterapiei ortodontice (6). Ancorajul ortodontic se referă la consideraţii asupra răspunsului biologic al osului alveolar, membranei periodontale şi cementului, ca reacţie la forţele aplicate prin intermediul aparatelor ortodontice (1). Cunoscut ca fiind o rezistenţă la mişcările dentare nedorite (7,8), ancorajul este descris ca o reacţie a dinţilor posteriori în timpul închiderii spaţiului postextracţional pentru atingerea obiectivelor propuse. Se cunosc mai multe tipuri de ancoraj : minim, mediu şi maxim (9). Pierderea de ancoraj este influenţată de tipul malocluziei, cantitatea de deplasare necesară, angulaţia şi lungimea rădăcinii, tipul scheletic, cooperarea pacientului (10,11,12,13, 14,15,16). Orientările terapeutice moderne se bazează pe ancorajul scheletic realizat prin intermediul magneţilor. Totuşi, comportamentul miniimplantelor încărcate nu a fost încă pe deplin investigat. Mulţi autori se bazează pe utilizarea miniplăcuţelor din titan drept ancoraj pentru mezializarea molarilor

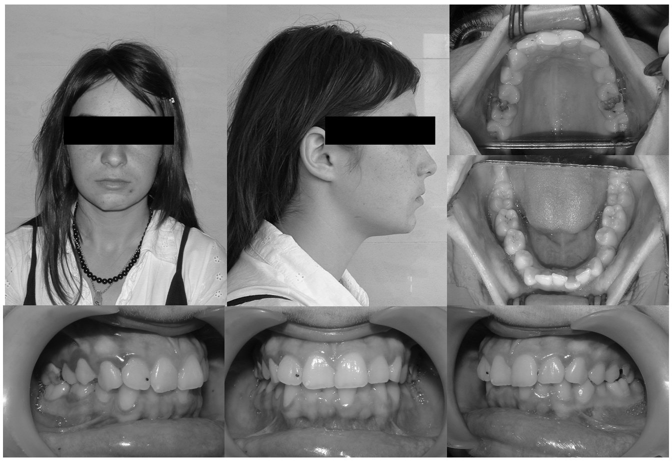


Fig. 1. Pacienta de 16 ani – situaţia iniţială

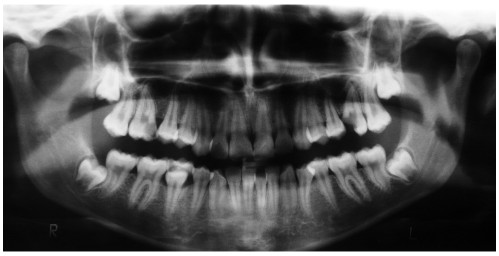


Fig. 2. Examenul ortopantomogramei înainte de tratament

maxilari.

PREZENTARE DE CAZ

O pacientă în vârstă de 16 ani s-a prezentat în serviciul nostru pentru prezenţa unei dizarmonii dento-maxilare secundare uşoare, datorită perturbării ordinii de erupţie. Rapoartele de ocluzie erau de clasa I Angle, dar pacienta prezenta persistenţa molarului doi temporar drept mandibular. Statusul odonto-parodontal a sugerat prezenţa gingivitei inflamatorii la nivelul dinţilor hemiarcadei drepte superioare, precum şi a unor leziuni de gangrenă complicată cu leziuni de parodontită apicală cronică la nivelul dinţilor 1.6 şi 2.6. La nivelul dintelui 1.2 s-a evidenţiat prezenţa unei leziuni distrofice. La nivelul incisivului central superior drept s-a constatat prezenţa unei fracturi coronare necomplicate, la nivelul marginii incizale. Examinarea clinică a relevat prezenţa unui profil drept şi la examinarea din normă frontală prezenţa unei asimetrii datorită existenţei unei cicatrici la nivelul zonei mentoniere stângi (fig. 1).

Examenul radiografic ortopantomografic arată prezenţa dintelui de înlocuire 4.5, a tuturor molarilor de minte, cu axa înclinată spre mezial (nefavorabil), cu lipsa spaţiului de erupţie şi confirmă leziunile cronice periapicale la nivelul dinţilor 1.6, 2.6 (fig. 2).

Examenul teleradiografiei de profil a arătat prezenţa unui pacient normodivergent, cu profil retroarhial şi clasa a II-a scheletică (după Sassouni)(fig. 3, tab. I).

După controlul inflamaţiei parodontale, planul de tratament a vizat extracţia molarului doi temporar persistent şi a molarilor primi superiori, pentru a facilita erupţia premolarului doi mandibular drept şi a molarilor de minte superiori. Datorită aprecierii necesităţii unui ancoraj maxim pentru închiderea spaţiului la maxilar, după obţinerea alinierii şi nivelării complete, au fost folosite miniimplante ortodontice (fig. 4).

S-au aplicat două miniimplante, de 1,5 mm diametru şi 11 mm lungime, între incisivul lateral şi canin la nivelul maxilarului, datorită ofertei osoase a zonei primitoare, contrar indicaţiilor din literatură care reco-

TABELUL I

Date cefalometrice la începutul tratamentului (după Tweed)

Valori cefalometrice	Valori unghiulare – situaţia iniţială
FMA	26^0
FMIA	67^0
IMPA	87^0
SNA	87^0
SNB	82^0
ANB	5^0
AO-BO	1mm
OP	9^0
Z	66^0
UL	13 mm
TC	13 mm
HFP	45 mm
HFA	60 mm
Index Facial	0.75

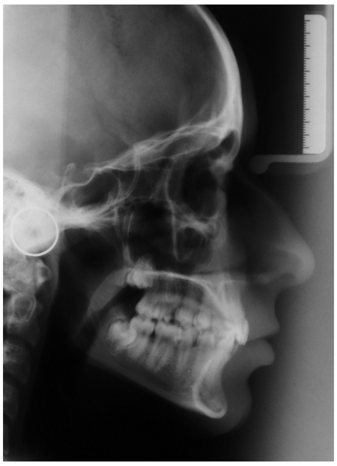


Fig. 3. Teleradiografia de profil înainte de tratament.

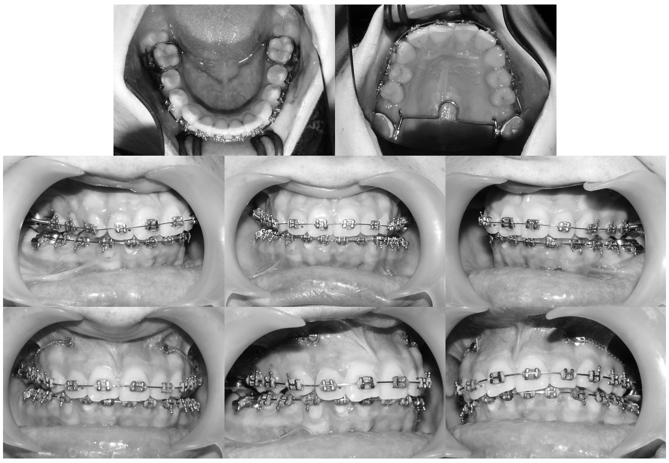


Fig. 4. Inserarea miniimplantelor ortodontice între incisivul lateral şi canin la maxilar, după alinierea şi nivelarea completă a arcadelor

mandă plasarea acestora între canin şi primul premolar (fig. 5). Pentru mezializarea molarilor doi s-au folosit forţe uşoare, constante, prin intermediul resorturilor închise de nichel titan. Stabilitatea primară a implantelor a fost bună, încărcarea putându-se efectua imediat.

Fiind necesar un ancoraj maxim, s-a apreciat prin măsurători atât pe model, cât şi clinic, distanţa dintre punctul interinsisiv superior şi o linie tangentă la faţa distală a premolarului doi maxilar, aceasta rămânând neschimbată. Tratamentul a durat 19 luni,

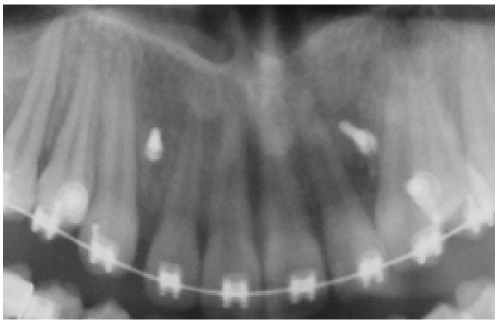
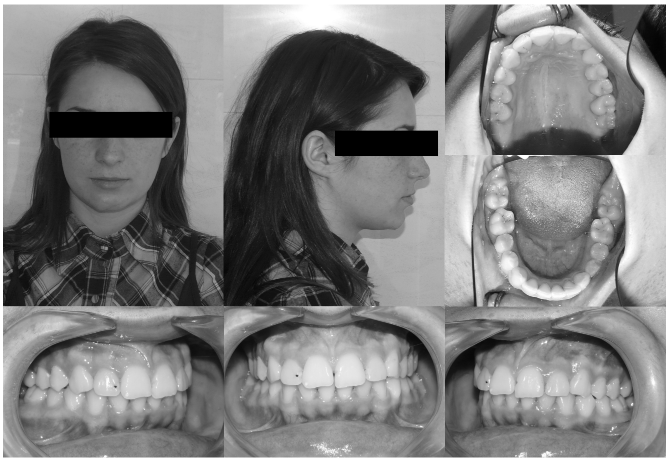


Fig. 5. Localizarea radiografică a miniimplantelor – oferta osoasă pentru ancoraj corespunzător



[redacted] [redacted]

Fig. 6. Pacienta la sfârşitul tratamentului

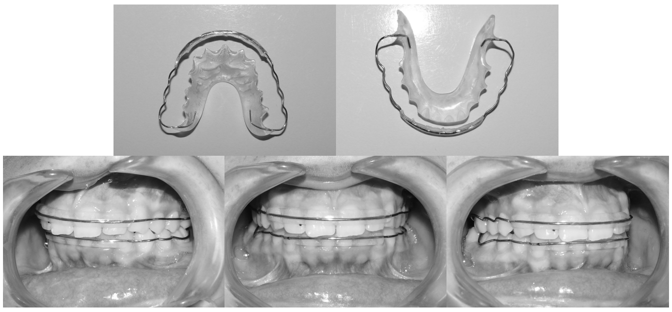


Fig. 7. Retenţia cu ajutorul aparatelor de tipul wrap-around.

folosind un aparat poliagregat, straight wire, în prescripţie Roth .022. La sfârşitul tratamentului s-au obţinut rapoarte funcţionale la nivel molar şi neutrale la nivel canin, precum şi închiderea completă a spaţiului postextracţional şi crearea de spaţiu pentru erupţia molarilor trei, 2.8 fiind deja în erupţie (fig. 6).

Retenţia s-a efectuat cu aparate de contenţie de tipul wrap-around (fig. 7).

DISCUŢII

Molarii maxilari au un rol important în menţinerea dimensiunii verticale a etajului inferior. Ori de câte ori este posibil se recomandă conservarea lor pe arcadă. Leziunile odontale complicate cu afectarea parodonţiului marginal impun alegerea unui protocol terapeutic optim, cu efectele cele mai benefice pe termen lung. În orientarea deciziei terapeutice, alături de starea odonto-parodontală a molarilor primi, se ia în considerare şi prezenţa molarilor trei cu sau fără spaţiu de erupţie. Necesitatea odontectomiei molarilor de minte ajută specialistul în alegerea deciziei terapeutice de a renunţa la molarul unu, cu toate repersusiunile negative ale acestei orientări, dar cu posibilitatea erupţiei distale a unor molari indemni. Decizia de a extrage un molar definitiv îngreunează adesea tratamentul ortodontic, dar rămâne o soluţie terapeutică viabilă pentru anumite cazuri terapeutice. În cazul de faţă s-a optat pentru extracţia molarilor primi afectaţi şi închiderea spaţiului dinspre distal prin mezializarea molarului secund şi crearea de spaţiu de erupţie pentru molarii trei. Această orientare este mai facilă la maxilar decât la mandibulă, datorită proprietăţilor anatomo-fiziologice ale celor două maxilare.

Referitor la poziţia în sens vertical a incisivilor centrali superiori, există o uşoară diferenţă a lungimii acestora, explicată prin fractura marginii incizale a incisivului central superior drept. O altă opţiune terapeutică ar fi putut considera stimularea erupţiei incisivului fracturat şi modelarea marginii sale incizale, sau şlefuirea uşoară a marginii incizale a incisivului superior stâng, însă părinţii nu au acceptat acest plan de tratament.

Distrofia prezentă la nivelul dintelui 1.2 a fost fluorizată topic regulat. Se va practica odontectomia molarilor de minte mandibulari.

Cicatricea de la nivelul zonei mentoniere stângi va fi abordată chirurgical după încheierea proceselor de creştere.

CONCLUZII

Zona de plasare osoasă a miniimplantelor joacă un rol important în apariţia momentelor forţelor şi transmiterea lor asupra dinţilor, prin aceasta influenţând calitatea deplasărilor dentare. Miniimplantele cresc controlul deplasărilor dentare, succesul utilizării acestora depinzând de o bună stabilitate primară şi încărcarea lor judicioasă.

BIBLIOGRAFIE

1. Baker RW, Guay AH, Peterson HW. Current concepts of anchorage management. *Angle Orthod* 1972 ; 42 : 129–138.
2. Wahl N. Orthodontics in 3rd millennia. Chapter 15 : Skeletal anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008 ; 134 : 707-710.
3. Baumgaertel S. Orthodontic implantology : A revolutionary approach to high-anchorage orthodontics. *Gen Dent* 2009 ; 57 (4) : 410-414.
4. Park HS, Lee SK, Kwon OW. Group distal movement of teeth using microscrew implant anchorage. *Angle Orthod* 2005 ; 75 : 510–517.
5. Chaea JM. Unusual extraction treatment of class I bialveolar protrusion using microimplant anchorage. *Angle Orthod* 2007 ; 77 : 367-375.
6. Geron S, Shpack N, Kandos S et al. Anchorage loss — A multifactorial response. *Angle Orthod* 2003 ; 73 : 730-737.
7. Lindquist JT. The edgewise appliance. In : Graber TM editor. *Orthodontics : Current Principles and Techniques*. St Louis, Miss : Mosby, 1985, 565–640.
8. Proffit WR. Biomechanics and mechanics. In : Proffit WR, Fields HW Jr editors. *Contemporary Orthodontics*. St Louis, Miss : Mosby, 2000, 295–362.
9. Nanda R, Kuhlberg A. Biomechanical basis of extraction closure. In : Nanda R, Kuhlberg A editors. *Biomechanics in Clinical Orthodontics*. Philadelphia, Pa : WB Saunders, 1996, 156–187.
10. Hart A, Taft L, Greenberg SN. The effectiveness of differential moments in establishing and maintaining anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992 ; 102 : 434–442.
11. Rajcich MM, Sadowsky C. Efficacy of intra-arch mechanics using differential moments for achieving anchorage control in extraction cases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997 ; 112 : 441–448.
12. Ziegler P, Ingervall B. A clinical study of maxillary canine retraction with a retraction spring and with sliding mechanics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1989 ; 95 : 99–106.
13. Lotzof LP, Fine HA. Canine retraction : a comparison of two preadjusted bracket systems. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996 ; 110 : 191–196.
14. Gianelly AA. Distal movement of the maxillary molars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998 ; 114 : 66–72.
15. Bondemark L, Kurol J. Class II correction with magnets and superelastic coils followed by straight-wire mechanotherapy. Occlusal changes during and after dental therapy. *J Orofac Orthop* 1998 ; 59 : 27–38.
16. Byloff FK, Darendeliler MA. Distal molar movement using the pendulum appliance. Part 1. Clinical and radiological evaluation. *Angle Orthod* 1997 ; 67 : 249–260.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

FARMACIE **ARTICOLE ORIGINALE**

DETERMINAREA TURBIDIDIMETRICĂ A TENOXICAMULUI FOLOSIND CA REACTIV SOLUŢIA DE ACID FOSFOMOLIBDENIC

Andreea Elena Muraraşu[1], Mariana Mândrescu[1,2], V. Dorneanu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1. Disciplina de Chimie Analitică
2. Institutul Naţional de Cercetare-Dezvoltare pentru Microbiologie
şi Imunologie Cantacuzino, filiala Iaşi

TURBIDIMETRY DETERMINATION OF TENOXICAM USING MOLYBDOPHOSPHORIC ACID SOLUTION AS REAGENT (Abstract) : A Turbidimetric method was developed for tenoxicam quantification using the complexing reaction with molybdophosphoric acid in hydrochloric acid medium ; the complex has a maximum of absorbance at 369 nm. **Materials and method** : The practical working conditions were established. In the 2.5 ÷ 15.0 μg/mL concentration range of tenoxicam in 1N hydrochloric acid, were added 1 mL of 1% molybdophosphoric acid solution and 1 mL of 0.1% sodium lauryl sulphate. The stability of product was evaluated over 60 minutes. The developed method was validated. **Results** : The method showed a good linearity in the range of 2.5 ÷ 15.0 μg/mL (the correlation coefficient r = 0.9996). The detection limit (LD) was 0.44 μg/mL and the quantification limit (LQ) was 1.47 μg/mL. There were established the precision (RSD = 1.82%) and the accuracy (mean recovery is 100.79% in 97.55 ÷ 104.41% the range). **Conclusions** : The experimental results demonstrated a good sensibility. The specific absorptivity for this method is $A^{1\%}_{1cm,369nm} = 626$ higher than tenoxicam in hydrochloric acid medium ($A^{1\%}_{1cm,354nm} = 320$). **Key words** : TENOXICAM, SPECTROPHOTOMETRIC METHOD, VALIDATION

Tenoxicam face parte din clasa antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) din generaţia a II-a, fiind indicat în terapia simptomatică a afecţiunilor reumatice inflamatorii dureroase şi degenerative, în artrita reumatoidă, osteoartrită, sciatică, lombalgie, gonartroze etc.

Tenoxicamul se determină cantitativ prin metode spectrofotometrice fie în ultraviolet, fie apelând la o serie de reacţii de culoare (1).

Lucrarea de faţă prezintă punerea la punct şi validarea unei metode turbidimetrice de determinare a tenoxicamului.

MATERIAL ŞI METODĂ

Reactivi şi aparatură :

- Soluţia primară (1 mg/mL) de tenoxicam a fost preparată în acid clorhidric 1N prin dizolvarea unei cantităţi de 100 mg tenoxicam (substanţă de referinţă, Roche UK, puritate 99,99%) în balon cotat de 100 mL ;
- Soluţia stoc (25 μg/mL) s-a obţinut din soluţia primară prin diluţie 1/40 cu acid clorhidric 1N ;
- Soluţiile de lucru s-au obţinut din soluţia stoc prin diluare cu acid clorhidric 1N până la concentraţii cuprinse între 2,5 şi 15 μg/mL ;
- Soluţii apoase de acid clorhidric 0,1N, 0,5N, 1N, 2 N ;
- Soluţii apoase de acid fosfomolibdenic 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3% ;
- Soluţie lauril sulfat de sodiu 0,1% ;

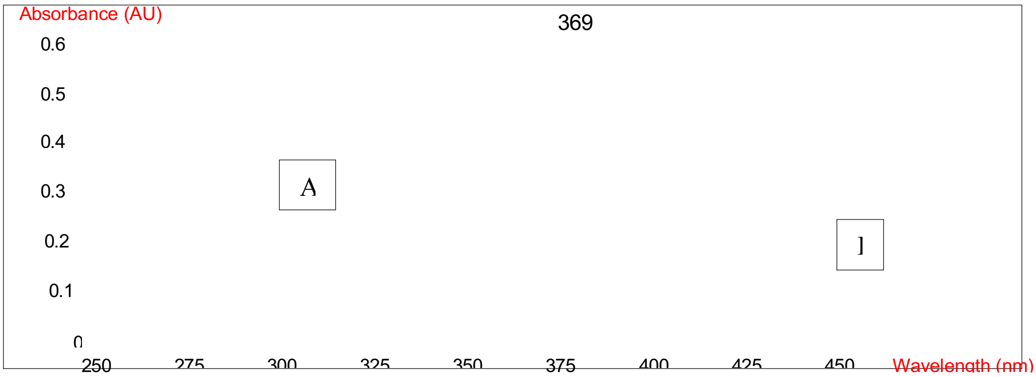


Fig. 1. Spectre de absorbţie : A-Tenoxicam în acid clorhidric 1N, 20µg/mL ; B-Produsul de reacţie 10µg/mL

TABELUL I
Aciditatea necesară reacţiei

Conc. acidului clorhidric	Absorbanţa	
	2,5 µg/mL	**15 µg/mL**
0,1 N	0,06755	0,19601
0,5 N	0,09286	0,35663
1,0 N	**0,13244**	**0,97452**
2,0 N	0,12896	0,97145

TABELUL II
Concentraţia reactivului

Conc. reactivului	Absorbanţa	
	2,5 µg/mL	**15 µg/mL**
0,1	0,03965	0,36551
0,5	0,11856	0,66253
1,0	**0,13255**	**0,97853**
2,0	0,13012	0,97725
5,0	0,13342	0,97632

- Balanţa analitică Kern 770 ;
- Spectrofotometru UV-VIS Hewlett Packard 8453.

Principiul metodei : tenoxicamul formează cu acidul fosfomolibdenic în mediu acid un complex greu solubil care poate fi determinat turbidimetric din suspensie la lungimea de undă de 369 nm.

Stabilirea lungimii de undă de detecţie : S-a preparat o probă de tenoxicam de concentraţie 10,0 µg/mL în acid clorhidric 1N (3 mL probă), s-a adaugat 1 mL soluţie acid fosfomolibdenic 1% şi 1 mL lauril sulfat de sodiu 0,1%. După 20 minute de la preparare, s-a înregistrat spectrul de absorbţie faţă de un martor preparat în aceleaşi condiţii, în cuvă de 1 cm.

Stabilirea condiţiilor optime de lucru : S-au luat în lucru două probe de tenoxicam cu concentraţia minimă şi maximă a domeniului studiat (2,5 µg/mL şi 15 µg/mL) în 3 ml probă şi s-au variat diferiţi parametri. Se măsoară absorbanţa la λ_{max}=369 nm, faţă de un martor preparat în aceleaşi condiţii.

Astfel s-au stabilit :

- *aciditatea necesară reacţiei* – s-a lucrat cu probe de tenoxicam în soluţii de acid clorhidric având concentraţia cuprinsă între 0,1N şi 2N
- *concentraţia optimă a soluţiei de acid fosfomolibdenic* – s-a lucrat cu soluţii de acid fosfomolibdenic cu concentraţii cuprinse între 0,1 şi 3%
- *stabilitatea probelor* – s-a măsurat absorbanţa probelor după diferite perioade de timp cuprinse între 10 şi 60 de minute.

Mod de lucru : La un volum de 3 ml probă sau soluţie etalon conţinând 2,5÷15,0 µg/mL tenoxicam se adaugă 1 mL soluţie acid fosfomolibdenic 1% şi 1mL soluţie lauril sulfat de sodiu 0,1%. După 20 minute se măsoară absorbanţa la lungimea de undă de 369 nm în cuvă de 1 cm, faţă de un martor preparat în aceleaşi condiţii.

Validarea metodei: S-a urmărit: determinarea linearităţii, a limitei de detecţie, a limitei de cuantificare, a preciziei (precizia sistemului şi precizia metodei) şi a exactităţii (2,3,4,5).

Determinarea linearităţii: Au fost preparate soluţii de tenoxicam în domeniul de concentraţie 12,5 ÷ 75 μg/proba, respectiv 2,5 ÷ 15,0 μg/mL. După obţinerea compusului final, se măsoară absorbanţa fiecărei probe faţă de un martor obţinut în aceleaşi condiţii, la lungimea de undă de 369 nm. Datele obţinute s-au prelucrat prin regresie matematică şi s-a trasat curba de calibrare.

Metoda se consideră lineară dacă coeficientul de corelaţie este mai mare decât 0,998.

Limita de detecţie şi cuantificare s-a calculat utilizând formulele (A) şi (B): (3,4)

LD = 3 x SE / Panta (A)

LC = 10 x SE / Panta (B)

unde SE este eroarea standard a dreptei de regresie.

Precizia: Pentru determinarea preciziei s-a determinat precizia sistemului şi precizia metodei de determinare a tenoxicamului.

Pentru a evalua precizia sistemului s-au efectuat un număr de 10 determinări pentru aceeaşi probă (10 μg/mL) în aceleaşi condiţii experimentale, măsurându-se valorile absorbanţelor. S-a calculat valoarea medie, deviaţia standard şi deviaţia standard relativă.

Pentru determinarea preciziei metodei de lucru, au fost analizate probe într-un domeniu de concentraţie de ± 25% faţă de concentraţia de interes ce are valoarea de 7,5 μg/mL (5,0, 7,5, 10,0 μg/mL). Pentru fiecare valoare a concentraţiei au fost efectuate un număr de trei determinări. Au fost efectuate două seturi de determinări, în zile diferite, pentru a evalua şi repetabilitatea determinărilor. Precizia se exprimă prin deviaţia standard relativă (RSD) a valorilor obţinute care nu trebuie să fie mai mare de 2%.

Exactitatea: Pentru evaluarea exactităţii metodei au fost analizate probe preparate prin metoda adaosului. Astfel într-o soluţie ce conţine o cantitate cunoscută de standard (2,5 mg/mL), se introduc volume de soluţie de tenoxicam astfel încât să se obţină concentraţii de 5,0, 7,5, 10,0 μg/mL. Pentru fiecare valoare a concentraţiei au fost efectuate un număr de trei determinări. Exactitatea metodei se exprimă prin procentul de regăsire a cantităţii de substanţă luată în studiu care trebuie să fie în domeniul 95 ÷ 105%.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din analiza spectrului de absorbţie, se observă un maxim de absorbţie al produsului de reacţie la lungimea de undă de 369 nm. Această valoare a fost utilizată pentru toate determinările.

Tenoxicamul în acid clorhidric 1N prezintă un maxim de absorbţie la lungimea de undă de 354 nm. Valorile coeficienţilor de absorbanţă specifică calculaţi pentru tenoxicam $A_{1cm,354nm}^{1\%} = 320$ şi respectiv pentru compusul de cuplare $A_{1cm,369nm}^{1\%} = 626$. Se constată o creştere a sensibilităţii de aproximativ două ori.

S-a stabilit că aciditatea necesară reacţiei se realizează prin prepararea probelor de tenoxicam în soluţie de acid clorhidric 1N (tab. I) iar concentraţia optimă a soluţiei de acid fosfomolibdenic este de 1% (tab. II).

Stabilitatea produsului de reacţie este de aproximativ 40 minute, măsurarea absorbanţei făcându-se după 20 minute de la adăugarea reactivilor (tab. III).

Validarea metodei

Determinarea linearităţii: S-a studiat linearitatea pentru domeniul de concentraţie 2,5 ÷ 15,0 μg/ml. Datele obtinute sunt evaluate statistic (tab. IV), iar prelucrarea acestora conduce la obţinerea dreptei de

TABELUL III
Stabilitatea produsului de reacţie

		Timp (minute)					
		10	15	20	25	30	60
Absor-banţa	**2,5 µg/mL**	0,05662	0,09945	0,13225	0,13201	0,13145	0,13241
	15,0 µg/mL	0,56623	0,78544	**0,97745**	**0,97658**	**0,96785**	**0,96987**

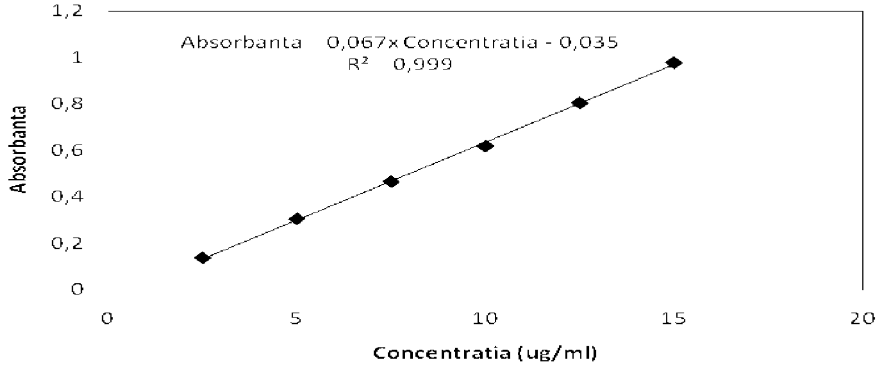


Fig. 2. Dreapta de calibrare

TABELUL IV
Determinarea linearităţii metodei

Conc. µg/mL	**Absorbanta**				
	I	**II**	**III**	**IV**	**Media**
2,5	0,13452	0,12951	0,13907	0,13812	0,13530
5,0	0,28965	0,31252	0,30266	0,31145	0,30407
7,5	0,45985	0,46625	0,46218	0,46678	0,46376
10,0	0,60285	0,62144	0,62604	0,61996	0,61757
12,5	0,81145	0,78956	0,80084	0,81145	0,80332
15,0	0,96632	0,98842	0,97594	0,97752	0,97705
Date statistice : Coeficient de corelaţie şi regresie **r = 0,9996, r^2 = 0,9992** Eroare standard = **0,00984** Intercept = **-0,03584** Panta = **0,06697**					

TABELUL V
Precizia sistemului

Nr. det.	**Absorbanţă**	**Nr. det.**	**Absorbanţă**	**Date statistice**
1	0,62314	6	0,62371	**Media** = 0,62233% **SD**=0,00096 **RSD**=0,1544%
2	0,62332	7	0,62214	
3	0,62045	8	0,62253	
4	0,62178	9	0,62141	
5	0,62241	10	0,62241	

TABELUL VI
Precizia metodei

Conc. teoretică (µg/mL)	**Setul I**			**Setul II**		
	Absorbanţă	**Conc. calc. (µg/mL)**	**Regăsire %**	**Absorbanţă**	**Conc. calc. (µg/mL)**	**Regăsire %**
5,0	0,31056	5,1722	103,44	0,30456	5,0826	101,65
	0,30567	5,0992	101,98	0,28845	4,8421	96,84
	0,31001	5,1640	103,28	0,30723	5,1225	102,45
7,5	0,47053	7,5607	100,81	0,46084	7,4160	98,88
	0,46892	7,5367	100,49	0,47568	7,6376	101,83
	0,47285	7,5954	101,27	0,47042	7,5591	100,79
10,0	0,62035	9,7977	97,98	0,62274	9,8334	98,33
	0,63821	10,064	100,64	0,65014	10,2425	102,42
	0,63342	9,9928	99,93	0,63754	10,0544	100,54
Date statistice	**Medie** = 101,09% **SD** = 1,69; **RSD** =1,67 %			**Medie** = 100,42 % **SD** =1,98; **RSD** =1,97 %		

calibrare (fig. 2).

Conform datelor experimentale obţinute, metoda propusă este liniară pe domeniul studiat (2,5 ÷ 15,0 µg/mL), coeficientul de corelaţie fiind r = 0,9996.

După evaluarea statistică a linearităţii metodei s-au calculat limita de detecţie LD şi limia de cuantificare LC:

$$LD = \frac{3 \times 0,00981}{0,0669} = 0,44\ \mu g/ml$$

$$LC = \frac{10 \times 0,00981}{0,0669} = 1,47\ \mu g/ml$$

Precizia metodei

Precizia sistemului: Pentru a evalua precizia sistemului s-a calculat deviaţia standard relativă (tab. V).

Conform datelor obţinute în urma prelucrării statistice, deviaţia standard relativă (RSD) are valoarea 0,1544%, valoare ce demonstrează o precizie bună a sistemului.

Precizia metodei: Din valorile experimentale ale absorbanţei măsurate se calculează concentraţia probei utilizând ecuaţia dreptei de regresie (tab. VI).

Se constată că atât pentru fiecare set de date separat, cât şi pentru ambele seturi de date luate împreună, deviaţia standard relativă (RSD = 1,82%) are o valoare mai mică de 2%, ceea ce demonstrează că metoda de

TABELUL VII
Exactitatea metodei de analiză

Nr.	**Conc. teoretică (µg/mL)**	**Absorbanţă**	**Conc. calc. (µg/mL)**	**Regăsire (%)**	**Date statistice**
1	5,0	0,30253	5,0523	101,05	**Medie = 100,79%** **Min. = 97,55%** **Max. = 104,41%** **SD= 1,97** **RSD = 1,89%**
2		0,29082	4,8775	97,55	
3		0,30579	5,1010	102,02	
4	7,5	0,46074	7,4146	98,86	
5		0,48863	7,8310	104,41	
6		0,46965	7,5476	100,63	
7	15,0	0,63847	10,0682	100,68	
8		0,63356	9,9949	99,95	
9		0,64729	10,1999	102,00	

analiză propusă este precisă.

Exactitatea : Din valorile experimentale ale absorbanţei măsurate s-a calculat concentraţia probei utilizând ecuaţia dreptei de regresie (tab. VII).

Analizând datele din tabelul VII se observă că, pe domeniul de concentraţie studiat, regăsirea medie este de 100,79 % (minim 97,55 % şi maxim 104,41 %) iar deviaţia relativă standard RSD = 1,89 este mai mică de 2%. Aceste valori demonstrează faptul că metoda de analiză propusă este exactă.

CONCLUZII

A fost pusă la punct o metodă de determinare turbidimetrică a tenoxicamului, prin formarea unui complex (perechi de ioni) greu solubil cu acidul fosfomolibdenic, compus ce prezintă un maxim de absorbţie la 369 nm.

Absorbanţa specifică pentru soluţia de tenoxicam în acid clorhidric 1N şi respectiv produsul de reacţie sunt: $A^{1\%}_{1cm,354nm} = 320$, respectiv $A^{1\%}_{1cm,369nm} = 626$. Deci prin această metodă, sensibilitatea determinării tenoxicamului creşte de aproximativ 2 ori.

S–au stabilit parametrii optimi de reacţie : lungimea de undă pentru absorbanţa maximă (369 nm), aciditatea necesară reacţiei (probele de tenoxicam se prepară în soluţie de acid clorhidric 1N), concentraţia soluţiei de acid fosfomolibdenic (1%) şi timpul optim de măsurare a absorbanţei (20 minute).

Metoda de analiză a fost validată, stabilindu-se : linearitatea metodei (pe domeniul 2,5 ÷ 15,0 μg/mL), coeficientul de corelaţie (r = 0,9996), limita de detecţie (0,44 μg/mL), limita de cuantificare (1,47 μg/mL), precizia metodei (RSD = 1,82 %) şi exactitatea metodei (regăsire medie = 100,79 %).

În concluzie, metoda de analiză propusă este simplă, uşor de executat şi sensibilă. De asemenea metoda este lineară, precisă şi exactă.

BIBLIOGRAFIE

1. Nageswara RR, Meena S, Raghuram RA : An overview of the recent developments in analytical methodologies for determination of COX-2 inhibitors in bulk drugs, pharmaceuticals and biological matrices. *J Pharm Biomed Anal* 2005 ; 39 : 349-363.
2. Oprean R, Rozet E et al. *Ghid de validare a procedurilor analitice cantitative.* Cluj Napoca : Ed. Medicală Universitară "I. Haţieganu", 2007.
3. Roman L, Bojiţă M, Săndulescu R. *Validarea metodelor de analiză şi control.* Bucureşti : Ed. Medicală, 1998.
4. Green JM. A practical guide to analytical method validation. *Anal Chem* 1996 : 305A/309A.
5. *** US EPA. *Guidance for methods development and methods validation for the Resource Conservation and Recovery Act (RCRA) Program.* Washington, 1995.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

FARMACIE **ARTICOLE ORIGINALE**

THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF SOME NEW FLUORESCENT SMALL MOLECULE HISTAMINE H_2 RECEPTOR (H_2R) LIGANDS, DERIVED FROM AMINOPOTENTIDINE AND SQUARAMIDE, IN THE GTP-ASE ASSAY

Georgiana Petrache, M.D.G. Pavelescu
„Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Pharmacy
Departament of Pharmacology and Clinical Pharmacy

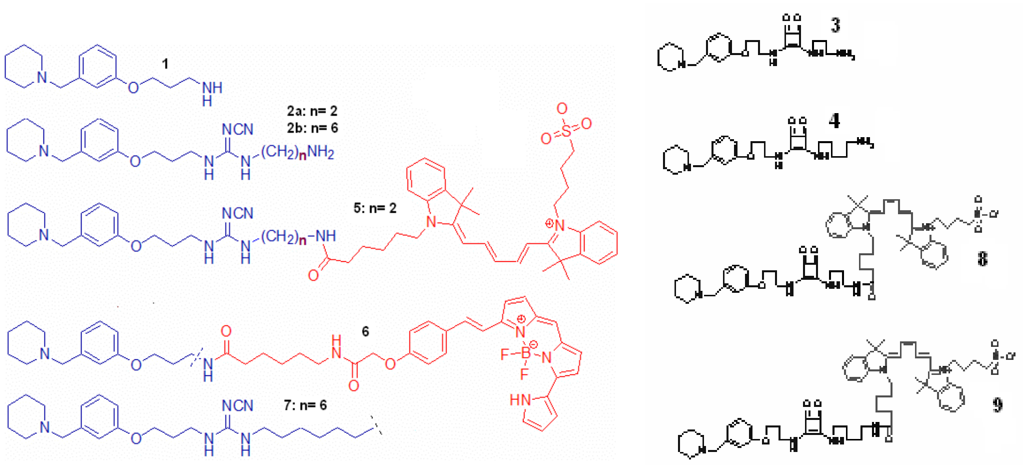
THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF SOME NEW FLUORESCENT SMALL MOLECULE HISTAMINE H_2 RECEPTOR (H_2R) LIGANDS, DERIVED FROM AMINOPOTENTIDINE AND SQUARAMIDE, IN THE GTP-ase ASSAY (Abstract): We characterized the pharmacological activity of some new fluorescent and nonfluorescent ligands derived from aminopotentidine and squaramide with respect to the interaction with human (h) and guinea pig (gp) H_2R species isoforms on Spodoptera frugiperda (Sf9) cell membranes expressing H_2R-Gsα fusion proteins. **Material and method**: The pharmacological studies were performed in a radioactivity-based GTPase assay. Non-linear curve fitting was performed using the computer program Prism 4.0 (GraphPad-Prism). **Results**: Interestingly is that the aminopotentidine ligands labeled with S0536 dye showed a higher activity than the squaramide ligands labeled with the same fluorophor. Moreover, for some cases, the bulky fluorescent groups can even substantially increase ligand affinity. Conclusion: The study of comparative antagonist activity of new H_2R ligands derived from aminopotentidine and squaramide in the GTPase assay suggests that there is no common ‚lock' for all ‚keys' at the H_2R. **Key words**: FLUORESCENT LIGANDS; GTPase ASSAY; H_2R-Gsα FUSION PROTEINS; AMINOPOTENTIDINES; SQUARAMIDES

Fluorescently tagged drug molecules can be successfully employed to visualize the location of the receptor target at the single-cell level. When coupled to the growing exploitation of fluorescence-based readouts in high throughput and high content screening, it is clear that fluorescent molecules offer a safer, more powerful and more versatile alternative to radioligands in molecular pharmacology and drug discovery (1).

Binding assays with fluorescein-or nitrobenzoxadiazole (NBD)-labeled H_2R ligands (2) were hampered by the high cellular autofluorescence background up to now. However, experiments with fluorescent porcine neuropeptide Y (pNPY) derivatives showed that this problem can be overcome by choosing fluorophores emitting in the red part of the spectrum. Therefore, we prepared a novel series of ligands with bulky fluorescent dyes emitting light at wavelengths more than 630 nm in order to improve their signal-to-noise ratio.

In ligand-binding analysis of the H_2R, the new small molecules H_2R ligands related to aminopotentidine and squaramide were labeled with the red emitting dyes succinimidyl esters,

4-[2-[5-[1-[6-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yloxy)-6-oxohexyl]-3,3-dimethylindolin-2-ylidene]penta-1,3-dienyl]-3,3-dimethyl-3H-indolium-1-yl]butane-1-sulfonate (S0536) and 4,4-Difluor-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY 650/665X) (fig. 1).



a b

Fig. 1. Novel fluorescent H_2R ligands derived from aminopotentidine (a) and squaramide (b)

The pharamacological studies were performed in a radioactivity-based GTPase assay according to previously described methods (3) using isolated membranes of Sf9 cells expressing the fusion proteins hH_2R-Gsα and gp H_2R-Gsα (4,5). The GTPase assay using GPCR-Gsα fusion proteins is a highly sensitive method to determine ligand pharmacological activity (6).

MATERIALS AND METHODS

The pharmacological analysed ligands

The new ligands (fig. 1) of H_2R were chemical synthesized. Their structures were confirmed by MS-ESI (mass spectrometry-electrospray ionisation). Purity of compounds was determined by high performance liquid chromatography on a C-18 reversed-phase column.

Cells culture

Recombinant baculoviruses enconding hH_2R-Gsα and gpH_2R-Gsα were generated in Sf9 cells using BaculoGOLD transfection kit (BD Bioscience PharmMingen, San Diego, CA) according to the method of Kelley et al. (7).

GTPase Assay

Reaction mixture contained 100 nM unlabeled GTP, 0.1 μCi [γ-^{32}P]GTP, 10 μg of Sf9 insect cell membrane protein expressing H_2R-Gsα, 1 μM histamine, new potential antagonists, to obtaine saturated inhibition curves. Non-linear curve fitting was performed using the computer program Prism 4.0 (GraphPad-Prism).

RESULTS

Pharmacological activity of the some new ligands related to aminopotentidine and squaramide nonlabeled and labeled with bulky fluorophores at the hH_2R and gpH_2R, in the GTPase assay

In membrane preparations from Sf9 cells expressing hH_2R-Gsα and gpH_2R-Gsα fusion proteins, GTP hydrolysis was stimulated with histamine at a submaximally effective concentration. The histamine-stimulated GTP hydrolysis was inhibited by the new potential H_2R antagonists of the new aminopotentidine and squaramide derivatives, as shown (fig. 2, 3, 4, 5, 6).

The results concerning the antagonist activity (pK_B values) of some new H_2R ligands derived from aminopotentidine and squaramide nonlabeled and labeled with bulky fluorophores are summarized in table I.

The new H_2R ligands derived from squaramide (3 and 4) exhibited, on the one hand,

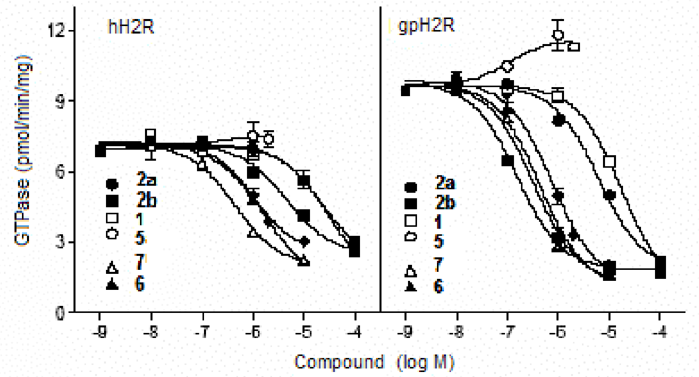


Fig. 2. GTP-ase assay at the hH_2R- and gpH_2R-Gsα fusion proteins expressed in Sf9 cells (membrane preparations). Concentration of fluorescent and nonfluorescent ligands derived from aminopotentidine-dependent inhibition of histamine (1μM) stimulated GTPase activity.

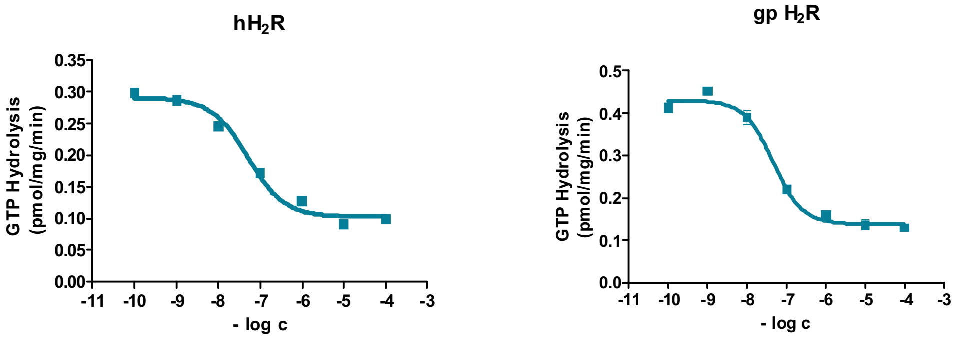


Fig. 3. GTP-ase assay at the hH_2R- and gpH_2R-Gsα fusion proteins expressed in Sf9 cells (membrane preparations). Concentration of squaratepropylamine (3)-dependent inhibition of histamine (1μM) stimulated GTPase activity.

higher antagonist activity than the corresponding building blocks 2a and 2b derived from aminopotentidine and, on the other hand, comparable antagonist activity to that of a new fluorescent ligand related to aminopotentidine (5). The piperidinomethyl-

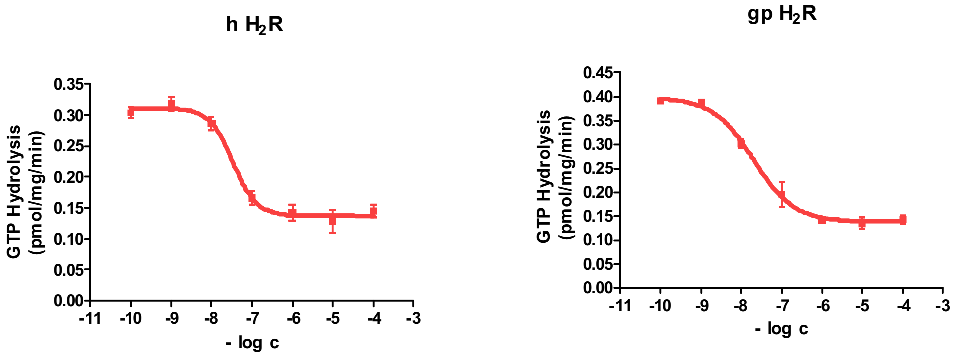


Fig. 4. GTP-ase assay at the hH_2R- and gpH_2R-Gsα fusion proteins expressed in Sf9 cells (membrane preparations). Concentration of squaratepentylamine (4)-dependent inhibition of histamine (1μM) stimulated GTPase activity.

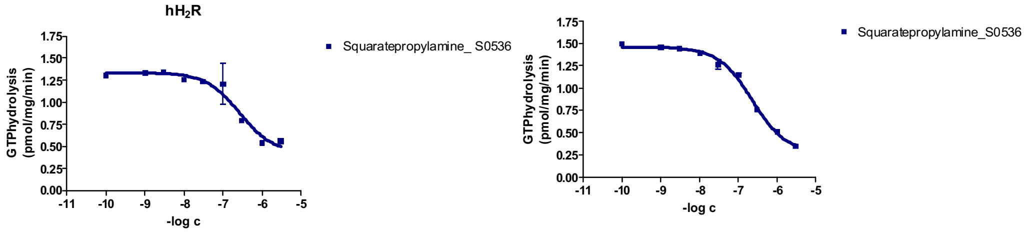


Fig. 5. GTP-ase assay at the hH$_2$R- and gpH$_2$R-Gsα fusion proteins expressed in Sf9 cells (membrane preparations). Concentration of squaratepropylamine_S0536 (8)-dependent inhibition of histamine (1μM) stimulated GTPase activity.

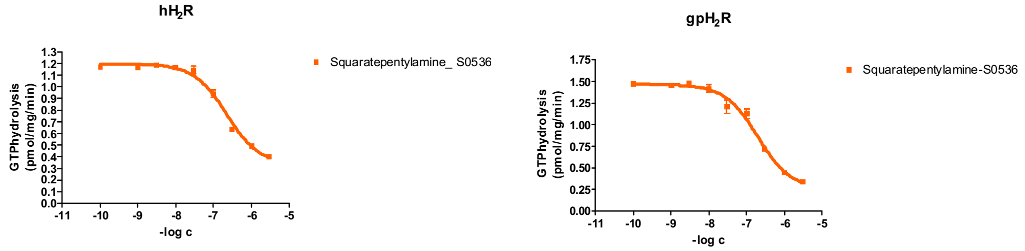


Fig. 6. GTP-ase assay at the hH$_2$R- and gpH$_2$R-Gsα fusion proteins expressed in Sf9 cells (membrane preparations). Concentration of squaratepentylamine_S0536 (9)-dependent inhibition of histamine (1μM) stimulated GTPase activity.

TABLE I

The antagonist activity of some new H$_2$R ligands derived from aminopotentidine and squaramide labeled and nonlabeled with fluorophores at hH$_2$R-Gsα and gpH$_2$R-Gsα fusion proteins

Compound	**pK$_B$ (nM)**	
	hH$_2$R	**gpH$_2$R**
Phenoxipropylamine (**1**)	4.82	5.16
Cyanoguanidinetylamine (**2a**)	5.03	5.63
Cyanoguanidinehexylamine (**2b**)	5.74	7.12
Squaratepropylamine (**3**)	7.55	7.60
Squaratepentylamine (**4**)	7.74	7.96
1-S0536 (**5**)	7.32	7.24
Phenoxypropylamine_BODIPY (**6**)	6.19	6.82
Cyanoguanidinehexylamine _ BODIPY (**7**)	6.58	6.72
Squaratepropylamine_S0536 (**8**)	6.82	6.91
Squaratepentylamine_S0536 (**9**)	6.89	6.96

phenoxypropylamine building block 1 was a far less potent H$_2$R antagonist.

The phenoxycyclobutenedione compounds (3 and 4) coupled to the S0536 dye, yielding the fluorescent ligands 8 and 9, that showed comparable afinity to that of the fluorescent ligands related to aminopotentidine (6 and 7). Interestingly is that the aminopotentidine ligands labeled with S0536 dye showed a higher activity than the squaramide ligands labeled with the same fluorophor. The new fluorescent small molecule H$_2$R ligands derived from aminopotentidine and squaramide have a higher activity than that of nonfluorescent ligands 1, 2a and 2b.

DISCUSSION

The piperidinomethylphenoxypropylamine building block 1 was a far less potent H_2R antagonist than the cyanoguanidine-aminopotentidine and cyclobutenedionea-minopotentidine. Analysing this result from the point of view of chemical structure--pharmacological activity relationship we remark that the *cyanoguanidino group* and *cyclobutenedione group* are important for H_2 receptor interaction. Moreover the new H_2R ligands derived from squaramide (3 and 4), exhibited higher antagonist activity than the corresponding building blocks 2a and 2b. The *cyclobutenedione group* could be important by an effective complexation of these charged compounds within receptors and by the aromaticity of the squaramido-ring. Interestingly is that the squaramide ligands labeled with S0536 dye showed not a higher activity than the aminopotentidine ligands labeled with the same fluorophor.

CONCLUSIONS

The study of comparative antagonist activity of the new H_2R ligands derived from aminopotentidine and squaramide nonlabeled and labeled with fluorophores, in the GTPase assay, suggests that there is no common „lock” for all „keys” at the H_2R. The „lock” represents the binding site of the receptor and, the „keys” are the corresponding ligands. Consequently, the new fluorescent antagonists derived from aminopotentidine and squaramide for the same receptor (H_2R) may not necessarily have to share the same binding site. In conclusion the pharmacological characterisation of a given antagonists depends on their individual chemical structure and on their mode of interaction at the binding sites of the receptor.

It was taken into account that introduction of bulky fluorophores might result in a decrease in affinity of the labelled compounds for the H_2R since similar observations had been made for other biogenic amine receptors (2). However, to our surprise, the opposite was the case for new fluorescent small molecule H_2R ligands derived from aminopotentidine (5, 6 and 7). These results show that the biogenic amine receptors can not only tolerate bulky fluorescent ligands, as was shown already for some cases, but that bulky fluorescent groups can even substantially increase ligand affinity.

All new analysed small molecule ligands and bulky fluorescent ligands could be important pharmacological probes to analyse ligand/GPCR interaction at the histamine H_2 receptor (H_2R).

REFERENCES

1. Middleton RJ, Kellam B. Fluorophore-tagged GPCR ligands. *Cur Op Chem Biol* 2005 ; 9 : 517-525.
2. Li L, Kracht J, Peng S et al. Synthesis and pharmacological activity of fluorescent histamine H_2 receptor antagonists related to potentidine. *Bioorg Med Chem Lett* 2003 ; 13 : 1717-1720.
3. Wenzel-Seifert K, Seifert R. Functional differences between human formyl peptide receptor isoforms 26, 98 and G6. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2003 ; 367 : 509-515.
4. Milligan G. Insights into ligand pharmacology using receptor G-protein fusion proteins. *Trends Pharmacol Sci* 2000 ; 21 : 24-28.
5. Seifert R, Wenzel-Seifert K, Kobilka BK. GPCR-Gá fusion proteins : molecular analysis of receptor-G-protein coupling. *Trends Pharmacol Sci* 1999 ; 20 : 383-389.
6. Seifert R, Wenzel-Seifert K, Buerckstuemmer T et al. Multiple differences in agonist and antagonist pharmacology between human and guinea pig histamine H_1-receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2003 ; 305 : 1104-1115.
7. Kelley M T, Buerckctuemmer T, Wenzel-Seifert K et al. Distinct interaction of human and guinea pig histamine H_2-receptor with guanidine-type agonists. *Mol Pharmacol* 2001 ; 60 : 1210-1225.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

EVALUAREA SPECTROFOTOMETRICĂ ŞI HPLC A STABILITĂŢII CEFTAZIDIMEI

B. Palade, B. Cioroiu, Doina Lazăr, Andreia Corciovă, M. I. Lazăr*
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Analiza Medicamentelor

SPECTROPHOTOMETRIC AND HPLC EVALUATION OF CEFTAZIDIME STABILITY (Abstract) : In this paper we followed up the stability of ceftazidime, raw material used in drug industry. **Matherials and methods** : We used three spectrophotometric methods based on ceftazidime property to form complexes with p-chloranilic acid (ac. p-CA), 3-methylbenzothiazolin-2-on hydrazone (MBTH) and N-(1-naphtil) etilendiamine (NEDA) and a chromatographic method (HPLC). **Results** : Our results revealed that the substances analyzed maintained minimum content allowable. **Key words** : CEFTAZIDIME, UV SPECTROMETRIC METHODS, HPLC, STABILITY TESTS

Ceftazidima, cefalosporină din generaţia III-a, provenind din India ca materie primă pentru obţinerea de forme farmaceutice, trebuie să îndeplinească condiţiile cerute de normele în vigoare privind stabilitatea. Acest obiectiv a fost urmărit cu ajutorul unor metode spectrofotometrice şi cromatografice (1,2,3,4,5,6,7) pe care le-am îmbunătăţit şi validat.

Stabilitatea celor două cefalosporine materii prime, păstrate în condiţii normale, pentru înglobarea în forme farmaceutice, s-a urmărit timp de un an determinând aspectul, pH-ul şi conţinutul. Determinarea cantitativă efectuată de-a lungul celor 12 luni şi apoi a trei ani s-a efectuat cu ajutorul celor 4 metode elaborate de noi : metode spectrometrice utilizând acid p-cloranilic (ac.p-CA), 3-metilbenzotiazolin-2-on hidrazona (MBTH), N-(1-naftil) etilendiamina (NEDA) şi metode cromatografice – HPLC.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru determinarea stabilităţii am utilizat ceftazidimă produs vrac, provenită de la Alkem Laboratories Ltd., India.

Determinările spectrofotometrice s-au efectuat cu un un spectrofotometru Agilent 8453, monofascicul, cu detecţie de tip Diode Array Detector, cu scanare în domeniul 190--1100 nm, cu frecvenţa de 1 Hz.

1. Determinarea ceftazidimei prin derivatizare cu acidul p-cloranilic (ac. p-CA)

Metoda se bazează pe reacţia de cuplare oxidativă prin transfer de sarcină dintre cefalosporină (donor p) şi acidul para-cloranilic (p-CA acceptor), rezultând un radical anionic (1,3). Reacţia are loc în solvenţi polari (acetonitril sau metanol). Transferul complet de electroni de la donor la accepor are loc cu formarea unor radicali ionici intens coloraţi. În metanol, complexul CFZM--p-CA format are culoarea roşu-purpuriu şi prezintă absorbanţă maximă în VIS la 530 nm. Acidul p-cloranilic formează cu ceftazidima un complex în raport molar 1 : 1. Acest lucru a fost demonstrat prin metoda Job.

S.S. *Soluţie stoc acid p-cloranilic* : 250 mg acid p-cloranilic se dizolvă 10 mL metanol anhidru şi se diluează la 25 mL cu acelaşi solvent.

S.R. *Soluţie de referinţă stoc*: 130 mg ceftazidimă pentahidrat (10% carbonat de sodiu) se cântăresc într-o fiolă pentru centrifugă. Se adaugă aproximativ 5 mL metanol anhidru. Se ultrasonează şi se agită energic amestecul. Se centrifughează 5 minute şi se transvazează cantitativ soluţia în flacon de 10 mL, apoi se completează la volum cu acelaşi solvent, rezultând o soluţie de 10 mg/mL ceftazidimă anhidră.

Solutii de lucru (S.L.):

- S.L.1: 0,4 mL S.S. + 0,2 mL S.R. +9,4 mL metanol
- S.L.1: 0,4 mL S.S. + 0,175 mL S.R. +9,425 mL metanol
- S.L.1: 0,4 mL S.S. + 0,15 mL S.R. +9,45 mL metanol
- S.L.1: 0,4 mL S.S. + 0,125 mL S.R. +9,475 mL metanol
- S.L.1: 0,4 mL S.S. + 0,075 mL S.R. +9,525 mL metanol
- S.L.1: 0,4 mL S.S. + 0,05 mL S.R. +9,55 mL metanol
- BLANC: 0,4 mL. S.S. + 9,6 mL metanol

2. Determinarea ceftazidimei prin derivatizare cu 3-metilbenzotiazolin-2-on hidrazona (MBTH)

Metoda se bazează pe reacţia de cuplare oxidativă a cefalosporinei cu 3-metilbenzotiazolin-2-on hidrazona (MBTH) în prezenţa clorurii ferice şi a acidului clorhidric (2). Pentru obţinerea maximelor de absorbţie a soluţiilor colorate se vor lua în lucru:

- ceftazidimă soluţie standard: 100 μg mL^{-1}
- MBTH: 8,6 x 10^{-4} mol L^{-1}
- $FeCl_3$: 4,5 x 10^{-3} mol L^{-1}
- HCl: 1 x 10^{-3} mol L^{-1}

Soluţiile standard cu un volum cuprins între 0,2-1,0 mL se transferă în flacoane cotate de 10 mL. Se adaugă în fiecare flacon 1,35 mL soluţie de clorură ferică, se agită şi se lasă în repaus timp de 5 minute. Se adaugă 1,0 mL soluţie de acid clorhidric şi se completează la semn cu apă. Se măsoară absorbanţa la 628 nm faţă de o probă blanc.

3. Determinarea ceftazidimei prin derivatizare cu n-(1-naftil)etilendiamină (NEDA)

Metoda se bazează pe reacţia de cuplare cu NEDA în prezenţa azotitului de sodiu şi a sulfamatului de amoniu (4,5) urmată de spectrofotometrarea compusului colorat la 567 nm.

Condiţiile de lucru:

- ceftazidimă soluţie standard: 100 μg mL^{-1}
- NEDA: 8 x 10^{-3} mol L^{-1}
- HCl: 11 mol L^{-1}
- $NaNO_2$: 0,145 mol L^{-1}
- sulfamat de amoniu: 8,8 x 10^{-2} mol L^{-1}

Soluţiile etalon cu un volum cuprins între 1,0-5,0 mL sunt introduse în flacoane cotate de 10 mL. Se adaugă 0,2 mL acid clorhidric, se răceşte pe baia de gheaţă şi se adaugă soluţia de azotit de sodiu. Soluţia se răceşte la 0^{o}C şi se adaugă 0,5 mL soluţie de sulfamat de amoniu, se agită timp de 5 minute. Soluţia martor este alcătuită din 1,0 mL soluţie NEDA care se diluează cu apă la 10 mL. Se determină absorbanţa la 567 nm.

Determinările HPLC (6,7) s-au efectuat în următoarele condiţii: cromatograf tip Thermo Surveyor, coloană: 150 mm x 4,6 mm, din suport de silice topită, fază staţionară: octadecisilil, C18, Hypurity Aquastar, fază mobilă: soluţie S (amestec format din 4,3 g fosfat disodic şi 2,7 g fosfat monopotasic dizolvat în 1000 mL apă): acetonitril (90:10), debit: 1,0 mL/min, detecţie: DAD, 280 nm şi respective 340 nm, scanare în domeniul 190-360 nm, cu frecvenţa de 1 Hz, temperatura: 25 ^{o}C, volum injectat: 5 μL.

Soluţii de injectat:

Soluţia probă: 25 mg substanţă de analizat se dispersează cu 10 mL soluţie S prin ultrasonicare şi se aduce cantitativ la 25 mL cu faza mobilă, rezultând o soluţie cu o concentraţie de 1 mg/mL.

TABELUL I

Parametrii calitativi ai ceftazidimei materie primă

Luna	Aspect	pH
1	slab - gălbuie	4,54
2	slab – gălbuie	4,54
3	slab – gălbuie	4,55
4	slab – gălbuie	4,58
5	slab – gălbuie	4,59
6	slab – gălbuie	4,60
7	slab – gălbuie	4,61
8	slab – gălbuie	4,62
9	slab - gălbuie	4,63
10	slab - gălbuie	4,64
11	slab - gălbuie	4,65
12	slab - gălbuie	4,66

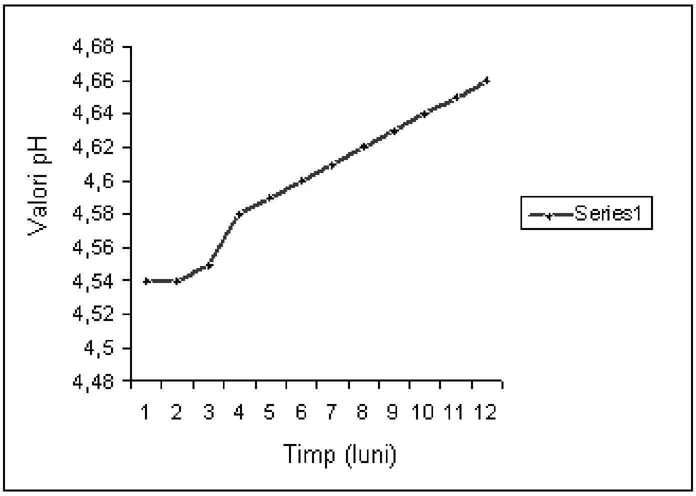


Fig. 1. Variaţia pH-lui ceftazidimei în timpul unui an de conservare

Soluţia etalon (1) : 25 mg substanţă etalon se dispersează cu 10 mL soluţie S prin ultrasonicare şi se aduce cantitativ la 25 mL cu faza mobilă, rezultând o soluţie cu o concentraţie de 1 mg/mL.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Determinarea stabilităţii ceftazidimei materie primă

Materia primă utilizată are următoarele caracteristici : pulbere cristalină de culoare alb- gălbuie, pH 4,9.

Pentru caracterizarea din punct de vedere fizic (aspect, culoare, pH), pe o perioadă de 1 an, ceftazidima, materie primă, a fost condiţionată în flacoane incolore. Rezultatele obţinute sunt înscrise în tabelul I.

Din datele obţinute rezultă că materia primă constituită din ceftazidimă corespunde din punct de vedere al aspectului şi al pH-ului cu cele înscrise în documentele companiei producătoare (fig. 1).

TABELUL II
Evoluţia cantitativă a ceftazidimei de-a lungul unui an

Timp (luna)	Acid p - CA	MBTH	NEDA	HPLC
1	100,1	100,1	100,1	100,1
2	100	100,0	100,0	100,1
3	99,9	99,95	99,9	99,92
4	99,7	99,75	99,7	99,70
5	99,6	99,6	99,6	99,60
6	99,4	99,4	99,4	99,40
7	99,3	99,3	99,3	99,30
8	99,2	99,2	99,1	99,20
9	99,2	99,1	99,0	99,00
10	99,2	99,0	99,0	98,93
11	98,90	98,90	98,90	98,90
12	98,88	98,87	98,85	98,85

TABELUL III
Evoluţia cantitativă a ceftazidimei de-a lungul celor trei ani

Anul	Acid CA	MBTH	NEDA	HPLC
1	98,88	98,87	98,85	98,85
2	96,33	96,35	96,77	96,69
3	95,51	95,35	95, 45	95,55

Soluţiile de ceftazidimă cu un conţinut mai mare de 8% ţinute la 25°C timp de 24 de ore se colorează uşor în galben. Probele ţinute la 37°C sau încălzite progresiv devin roşietice, apoi roşu brune în timp, degajând un miros de sulf.

2. Evaluarea cantitativă a stabilităţii ceftazidimei

Ceftazidima, materie primă, a fost urmărită din punct de vedere cantitativ timp de 3 ani. Rezultatele obţinute sunt redate în tabelele II şi III. Determinările au fost efectuate cu ajutorul celor trei metode spectrometrice şi metodei HPLC elaborate de noi.

Mai jos redăm graficele evaluării în timp a conţinutului în ceftazidimă materie primă condiţionată în condiţii normale (fig. 2– 7).

Conţinutul în ceftazidimă scade foarte

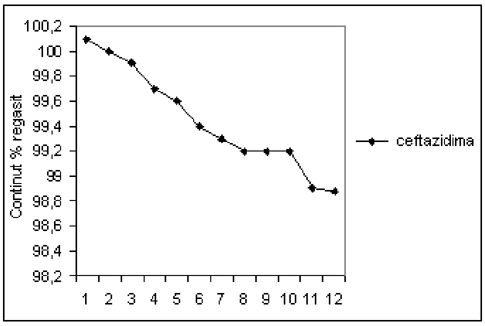


Fig. 2. Graficul determinărilor cu acid p-cloranilic

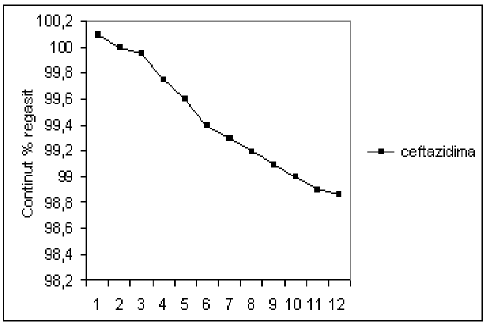


Fig. 3. Graficul determinărilor cu MBTH

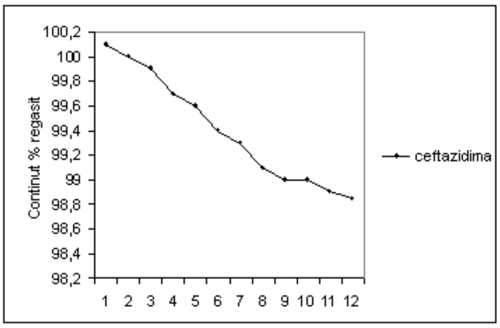


Fig. 4. Graficul determinărilor cu NEDA

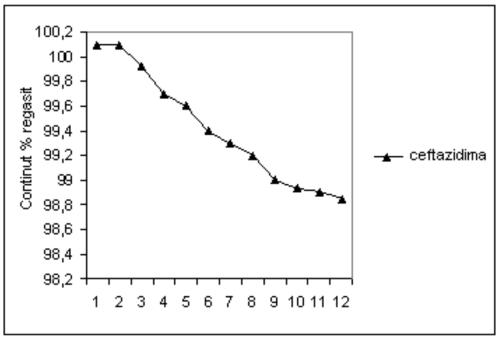


Fig. 5. Graficul determinărilor HPLC

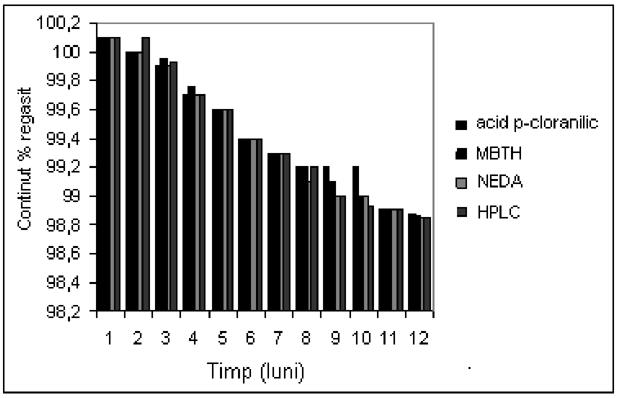


Fig. 6. Graficul comparativ al celor patru determinări cantitative

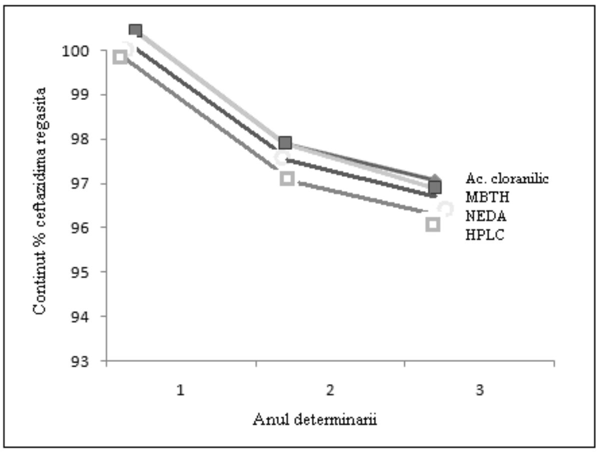


Fig. 7. Graficul conţinutului în ceftazidimă la sfârşitul fiecărui an

uşor de-a lungul unui an de depozitare în condiţii normale. Conţinutul procentual de ceftazidimă regăsită se află în jurul valorii de 98,88 (metoda cu acid p-cloranilic), 98,87 (metoda cu MBTH) şi 98,85 (metoda cu NEDA).

De asemenea, şi în urma analizei cromatografice HPLC se poate observa că procentul în ceftazidimă scade uşor de-a lungul celor 12 ani de depozitare în condiţii normale, valoarea regăsită aflându-se în jurul valorii de 98,85.

Determinările demonstrează acurateţea şi exactitatea metodelor elaborate pentru determinarea cantitativă.

CONCLUZII

1. Cele patru metode de evaluare cantitativă a ceftazidimei, materie primă, sunt în concordanţă şi reliefează faptul că substanţa îşi păstrează conţinutul minimum admis pe parcursul celor trei ani de determinări.
2. Limita minimă luată în considerare pentru ca o substanţă medicamentoasă să fie considerată stabilă este de 90%.

BIBLIOGRAFIE

1. Rahman N, Azmi SNH. Spectrophotometric determination of amilodipine besylated by charge-transfer complex formation with p-chloranilic acid. *Analytical Sci* 2000 ; 16 : 1353-1356.
2. Sale HF, Askal MF, Radwan MF, Omar MA. Use of charge-transfer complexation in the spectrophotometric analysis of certain cephalosporins. *Talanta* 2001 ; 54 (6) : 1205-1215.
3. Saleh GA, Askal HF, Darwish IA, El-Shorbagi AN. Spectroscopic analytical study for the charge-transfer complexation of certain cephalosporins with chloranilic acid. *Analytical Sci* 2003 ; 19 (2) : 281-287.
4. Hiremath B, Mathada B, Ayaswamy M. Development and validation of spectrophotometric methods for determination of ceftazidime in pharmaceutical dosage forms. *Acta Pharm* 2008 ; 58 (3) : 275-285.
5. Patel SA, Patel NM, Patel MM. Spectrophotometric methods for the estimation of cephalexin in tablet dosage forms. *Ind J Pharm Sci* 2006 ; 68 (2) : 278-280.
6. Abdel-Hamid ME. FSQ spectrophotometric and HPLC analysis of some cephalosporins in the presence of their alkali-induced degradation products. *Farmaco* 1998 ; 53 (2) : 132-138.
7. Farina A, Porrà R, Cotichini V, Doldo A. Stability of reconstituted solutions of ceftazidime for injections : an HPLC and CE approach. *J Pharm Biomed Anal* 1999 ; 20 (3) : 521-530.

NOUTĂŢI

FLAVONOLII ŞI PROCIANIDINELE DIN CACAO POT MODULA ACTIVAREA POLIMORFONUCLEARELOR DE CĂTRE LIPOPOLIZAHARIDUL BACTERIAN *IN VITRO*

Flavonolii şi procianidinele izolate din cacao posedă multiple activităţi potenţial relevante pentru apărarea antioxidantă, funcţia vasculară şi funcţia imună. Conform unor studii *in vivo* şi *in vitro*, cacao poate fi un modulator anti-inflamator iar compuşi izolaţi din cacao sunt capabili de a modula producţia de eicosanoid şi agregarea trombocitelor. Studiul realizat de Kenny TP şi colaboratorii extinde aceste constatări prin examinarea efectelor in vitro ale procianidinelor din cacao asupra polimorfonuclearelor şi demonstrează că anumiţi flavonoli şi procianidine izolate din cacao pot modera un subset de căi de semnalizare derivate în urma stimulării polimorfonuclearelor de către lipopolizaharid şi pot influenţa mecanismele apoptozei. Flavonolii şi procianidinele pot reduce impactul lipopolizaharidului asupra capacităţii polimorfonuclearelor de a genera specii reactive de oxigen, interferând cu activarea căii proteinkinazei mitogen-activată. (Kenny TP, Shu SA, Moritoki Y. Cocoa flavanols and procyanidins can modulate the lipopolysaccharide activation of polymorphonuclear cells in vitro. *J Med Food* 2009 ; 12 : 1-7).

Teodora Vremera

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

INCURSIUNE ÎN BIOELECTROMAGNETISM

Neguţa Goldura[1], Stela Goţia[2]
1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Centrul Medical „Launer" Galaţi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Clinica a II-a Pediatrie

FORAY INTO BIOELECTROMAGNETISM (Abstract): The term of bioelectromagnetism include electromagnetosenzitive processes at the fundamental interaction of energetical fields with the matter. The alive matter has a dynamical, chemical and energetics structure, but above all, an intense informational activity. The bioelectromagnetism was gradually discovered and understanded throughout history of humanity. J. Bernstein defined the cell's bioelectricity, Wagner calculated electrical conductivity and permeability of cells, starting from the Maxwell's field equations, others discovered "mitogenetic radiation" or "dark luminescence" or "ultraweak bioluminescence" and F.A. Popp founded the biophotons theory. On the other hand, Hirata and Nakatani finded points with different electrical conductivity on the surface of the skin and Voll invented the system of electro dermal testing. The practical applications of the bioelectromagnetism are the medical devices based on bioresonance, useful in diagnosis and treatment, as shown in the 17 studies (902 patients) published in 1999-2006. **Key words**: BIOELECTROMAGNETISM, BIOPHOTONS, ELECTRODERMAL TESTING SYSTEM, BIORESONANCE

Termenul de bioelectromagnetism cuprinde procese electromagneto-senzitive la nivelul fundamental de interacţiune a câmpurilor energetice cu materia. Conceptul de câmp se refera la structurări ale spaţiului, variabile în timp, determinate de deplasarea unei particule. În cazul câmpurilor electromagnetice, câmpul e produs de deplasarea unei sarcini electrice. Conceptul de materie e caracterizat de discontinuitate, materia fiind corpusculară sau granulară. Corpurile sunt formate din particule de ordine din ce în ce mai mici, până ce, la limita inferioară,se află particulele elementare, model cu rădăcini în filosofia antică(Democrit, Leuci, Epicur, Lucreţiu), conturat în secolele VIII şi XIX (Daiton, Avogadro) şi perfectat de fizica cuantică (2). În structura câmpurilor electromagnetice, regăsită în ecuaţiile lui Maxwell, nu sunt prezenţi factori materiali, ele descriind doar proprietăţile structurale ale continuităţii spaţiu - timp, provocate de mişcarea unei sarcini electrice, dând impresia că materia a dispărut. În plus, proprietăţile caracteristice nu stau pe loc (in imediata vecinătate a sarcinii), ci se extind în tot spaţiul cu viteza luminii, (ecuaţiile lui Maxwell, experienţele ale lui Oersted şi Faraday). Această propagare nu are nevoie de un substrat oarecare(de ex. eterul). În schimb, chiar sursa câmpului electromagnetic,sarcina electrică, este expresia materiei, fiind componentă a modelului atomic enunţat. Iată cum, fizica ne-a dat un model de structură a materiei, în care masele şi energiile se împletesc şi se transformă unele în altele. Pe de altă parte, studiul fotonilor şi electronilor a dus la descrierea lor printr-o undă (Broglie). Deci un element al lumii reale poate fi în acelaşi timp un corpuscul şi o undă. În realitate, unda cuantică nu descrie poziţiile corpuscului în timp, ci nişte probabilităţi ; de aceea se numeşte unda de probabilitate. Rezultă ca fizica cuantică se mişcă pe terenul unor aproximări statistice. Totuşi, ea ne explică atât fenomenele fizice, legate de particule şi atomi, cât şi periodicitatea proprietăţilor atomilor, la o analiză în ordinea crescândă a greutăţii lor, tabelul lui Mendeleev fiind o imagine numerologică a materiei. Una dintre marile probleme conceptuale ale alcătuirii lumii materiale o constituie prezenţa materiei vii, de la prioni la om, fiecare operând ca o entitate integrată într-un univers - de obicei ostil - la care trebuie să se adapteze şi în care trebuie să supravieţuiască, atât ca individ, cât şi ca specie. Fiecare entitate vie are o organizare complexă care trebuie să se menţină. Deci entitatea trebuie să dispună de unul sau mai multe dispozitive antientropice. Materia există, fiindcă se hrăneşte cu entropie negativă. Astăzi se ştie că materia vie are o anumită structură, dinamică, biochimică şi energetică, dar, mai ales, o intensă activitate informaţională, care le "guvernează" pe celelalte şi asigură adaptarea la mediu (ecosistem, sistem psihosocial) (2).

Bioelectromagnetismul a fost descoperit şi înţeles treptat în istoria umanităţii. J. Bernstein (1902) a pus bazele bioelectricităţii celulare propunând un model simplificat al celulei, identificând-o ca un mediu electrolitic înconjurat de o membrană izolantă, cu circulaţie ionică şi proprietăţi electrice. Fricke (1925) a construit un model electric coerent al celulei, iar Wagner (1930) a calculat conductivitatea şi permitivitatea electrică echivalentă a unei celule şi a unei suspensii de celule pornind de la ecuaţiile de câmp ale lui Maxwell (modelul Maxwell--Wagner). Au fost astfel create condiţiile unor progrese ştiinţifice răsplătite cu premiul Nobel : W. Einthoven, în 1924, pentru electrocardiografie, H. Gasser şi J. Erlanger, în 1944, pentru obţinerea imaginii formei de undă a impulsului pe un axon, înregistrată cu un tub catodic, Edgar D. Adria, în 1932, pentru studiul fiziologiei neuronale, precizând particularităţi ale fenomenului de activare a membranelor celulelor excitabile şi relaţia stimul – răspuns. În 1924, Louis De Broglie, pornind de la ideea dualităţii undă-corpuscul a radiaţiei electromagnetice, emite ipoteza conform căreia, fiecărei microparticule în mişcare rapidă (electroni, protoni, atomi, ioni, etc.) i se poate asocia o undă, undă De Broglie. Toate microparticulele manifestă proprietăţi ondulatorii (lungime de undă şi frecvenţă) alături de cele corpusculare (energie, masă etc.).

Cu această bază de noţiuni, în 1930, A. Gurwitsch finalizează cercetări deschizătoare de drumuri în direcţia elucidării modului de comunicare dintre celule. El a demonstrat în premieră, că celulele emit raze de lumină foarte slabe, iar această lumină, numită de el "radiaţie mitogenetică", este purtătoare de informaţii : radiaţia unei culturi de celule aflate în diviziune puternică, direcţionată către o cultură de celule aflate în stare calmă, a activat diviziunea acesteia (1). În aceeaşi sferă de preocupări se înscriu şi datele lui Colli (Italia), Quickenden (Australia), Inaba (Japonia) care au redescoperit (1955) "mitogenetic radiation", dar au denumit-o "dark luminescence", "low level luminescence", "ultraweak bioluminescence", sau "ultraweak chemi-luminescence", fiind avansată ipoteza originii ei într-un proces oxidativ slab şi în reacţii chimice între radicali (12). Fiziologii A.L. Hodgkin şi A.F. Huxley au primit, în 1963, premiul Nobel pentru fiziologie, pentru contribuţii în studiul proceselor de transport ionic pasiv. Cercetările lor au dus la stabilirea schemei electrice echivalente pentru celule cilindrice excitabile şi a modelului matematic care simulează comportamentul electric al neuronului. A fost introdusă tehnica "voltage clamp"(la tensiune fixată), în cadrul căreia, pentru depolarizarea membranei, este aplicată o tensiune de membrană ce se menţine constantă pe toată suprafaţa membranei, iar curentul ionic transmembranar rezultat este măsurat şi analizat. F.A. Popp (1970) a pus bazele biofotonicii, domeniu promiţător al biofizicii, cu largi posibilităţi în diagnostic şi tratament. A descoperit implicaţiile în carcinogeneză a undelor de cca. 380 nm (15), influenţa câmpurilor de 200–800 nm ale sistemelor vii asupra funcţiilor biologice şi fiziologice, apariţia undelor slabe electromagnetice emise de ADN celular, pe care le-a numit biofotoni. Teoria biofotonilor susţine că undele electromagnetice emise de structurile vii sunt separate de alte unde electromagnetice („zgomot de fond") emise de corpuri inerte la aceeaşi temperatură (13). În plus, toate aceste frecvenţe (vibraţii,oscilaţii) sunt conectate dinamic între ele, aşa încât se defineşte sănătatea ca o unitate dinamică a tuturor oscilaţiilor. În plus, această distribuţie uniformă a oscilaţiilor arată că sistemele vii comunică între ele (diagrama oscilaţiilor înregistrate pentru două populaţii de *Gonyaulax Polyedra* aflate/nu în contact (5). Distribuţia uniformă a oscilaţiilor, cu frecvenţă şi amplitudine constantă, semnifică o bună comunicare a sistemelor vii. Devierea de la această distribuţie uniformă prin oscilaţii "rigide", cu amplitudine prea mare sau prea mică, indică pierderea unităţii sau o slabă comunicare în sistem. De exemplu, curba radiaţiilor emise de două culturi de celule hepatice normale şi tumorale în suspensie arată că, dacă densitatea celulară creşte, celulele tumorale nu mai interacţionează,(emit radiaţii în mod autonom) şi luminiscenţa creşte. În schimb, în cultura de celule hepatice normale luminiscenţa scade pentru că ele interacţionează electromagnetic în mod unitar. Biochimistul Lehninger, laureat Nobel, susţine că organismul îşi direcţionează reacţiile chimice prin vibraţii electromagnetice şi nici o reacţie chimică nu poate avea loc dacă electronii nu sunt activaţi de fotoni cu o anumită lungime de undă (11). La mijlocul sec. al XX –lea, R. Kroenig, P. Debye, G. Schwarz, K.S. Cole au elaborat suita de modele pentru caracterizarea proprietăţilor electrice ale ţesuturilor anatomice în diferite game de frecvenţă. L.L. Vasilev susţine că s-a putut provoca mitogeneza prin stimularea electrică a celulelor nervoase ; grupul său de cercetare a anunţat, în 1974, că două culturi izolate de celule puteau să comunice prin intermediul radiaţiei U.V., ca urmare a experienţelor efectuate de 5000 de ori, cu un indice crescut de succes. Ei susţineau că fluxul de fotoni duce informaţia de la o celulă bolnavă la una normală, întrerupând funcţionarea acesteia din urmă ca şi cum şi aceasta ar fi infectată. Norvegianul Schelderemp a afirmat că nu virusul este cel care ucide, ci o reprezentare electromagnetică a acestuia, iar in 1980, H. Froelich emite teoria excitaţiei coerente în sisteme biologice şi explică ce comportament au aceste medii la frecvenţe joase (8).

În paralel cu aceste descoperiri, un interes crescut a fost îndreptat spre captarea acestor unde electromagnetice. Hirata (1913) arată că anumite afecţiuni influenţează unele zone cutanate, ce se manifestă prin modificări de conductivitate electrică ale pielii. Dr.Yoshio Nakatani (1950), măsurând rezistenţa electrică a pielii cu ajutorul unui aparat special la bolnavii cu afecţiuni renale, a descoperit punctele cu conductibilitate electrică mărită si rezistenţă electrică redusă şi le-a numit puncte electropermeabile. A mai găsit că aceste puncte devin evidente la afecţiunile renale a nouă din zece persoane. El considera că punctele electropermeabile apar pe traseul sistemului nervos autonom şi sunt reprezentative pentru disfuncţii ale organelor interne. Nakatani, în scop terapeutic, implantează ace în punctele electropermeabile şi, injectând 200 microA timp de 7-10 secunde, reuşeşte să amelioreze sau să vindece suferinţa, uneori în câteva minute, alteori după mai multe zile de tratament. Acest tip de stimulare acţionează prin reflex autonom. În România, un colectiv condus de dr. Ionescu Târgovişte, folosind techneţiu radioactiv pentru marcarea punctelor de acupunctură, prin metoda expunerii directe, au obţinut clişee şi fotografii care evidenţiază traseele meridianelor energetice (4). Din 1953, medicul R. Voll, perfecţionează terapia prin electroacupunctură, dar, observând că semnalul de joasă tensiune aplicat de aparatul său determină din partea acupunctului un răspuns ce reflectă starea sistemului organic asociat, a folosit observaţia pentru a crea propriul său sistem de diagnostic şi tratament : "Electroacupunctura după Voll", *EAV* (Electroacupuncture According to Voll). Sistemul de testare electrodermală al lui Voll foloseşte pentru măsurare o sursă de tensiune de 1,2 V, ca să nu producă descompunerea electrolitică a apei, şi un curent de circa 10 microamperi. Instrumentul de măsură al aparatului indica maxim 100 de diviziuni când se scurtcircuitează electrozii si 50 de diviziuni când se măsoară o rezistenţă de 100 kiloohmi(considerată rezistenţa standard a pielii). Electrodul pozitiv, cu un vârf din argint sau alamă, este folosit pentru explorarea pielii, iar electrodul negativ, un cilindru din alamă, este ţinut în mână de pacient. Indicaţiile instrumentului de măsură (între 0 şi 100), atunci când se măsoară un acupunct asociat unei funcţii fiziologice sau unui organ, au următoarele semnificaţii :

- sub 45 = degenerare, hipoactivitate a funcţiei sau organului,
- 45-60 = normal, organ sau funcţie cu activitate corectă,
- peste 60-80 = inflamaţie, hiperactivitate a funcţiei sau organului.

Măsurarea acupunctului implică două componente : iniţial acul instrumentului urcă până la o anumită valoare în circa 2-4 secunde, după care acul coboară lent la o valoare mai mică în circa 10-20 secunde. Când apare fenomenul de scădere a indicaţiei, numit de specialişti "*indicator drop*" (ID) sau "*needle drop*", acesta relevă existenţa unui dezechilibru organic ce trebuie rezolvat. Legat de "*indicator drop*" dr. Voll a observat un fenomen extraordinar. Un coleg medic pe care-l diagnosticase cu aparatul său ca având prostata inflamată, s-a întors la cabinet să-i arate remediul homeopatic primit de la farmacist. Testând din nou, Voll observă că scăderea indicaţiei, "*needle drop*", nu apare când pacientul ţine în mână flaconul cu medicament, dar este prezent când nu are flaconul în mână. Această observaţie a constituit punctul de plecare a unei noi aplicaţii "*medicine testing*". În circuitul electric al electrodului de măsurare, a pus un suport metalic. Dacă pe acest suport, se aşază diverse substanţe, putem vedea reacţia punctului măsurat la substanţa respectivă. De exemplu, un diabetic are acupuncte dezechilibrate pe meridianul splină--pancreas. Plasând zahăr pe placa de test, dezechilibrul creşte. Plasând o fiolă cu insulină, dezechilibrul este redus sau suprimat. R.Voll, cu aparatele sale, Diathermo-punctor şi Dermatron, a descoperit noi meridiane şi peste 200 de noi puncte de electroacupunctură (9). În cursul sec XX, fenomenul electric al acupuncturii continuă să fie cercetat (Nordenstrom-Suedia, Ionescu-Târgovişte–România, Manaka-Japonia) Folosind un ohmetru, cercetatorii au arătat că punctele de acupunctura au o rezistenţă optimă de 100.000 ohmi, în timp ce zona înconjurătoare a pielii are o rezistenţă de 2 megaohmi (2000.000 ohmi) sau chiar mai mare. Valorile rezistenţei cresc sau descresc în funcţie de starea de sănătate a persoanei investigate. Rezistenţa punctului acupunctural se schimbă în funcţie de schimbările funcţionale survenite la nivelul organului sau organelor corespunzătoare meridianului (16). S-a arătat că meridianele de acupunctură corespund zonelor anatomo-fiziologice ale corpului (3).

Aplicaţiile practice ale bioelectromagnetismului sunt dispozitivele medicale bazate pe conceptul de biorezonanţă,utile în practica medicală. Ele constituie un adjuvant în diagnostic, prin scanarea electrodermală EAV, şi în tratament, folosind principiul electroacupuncturii. Este unanim recunoscut interesul crescut pentru practicile de medicină complementară (biorezonanţă, acupunctură, homeopatie, fitoterapie, apiterapie, aromaterapie). Raportări din Europa precizează că 30–50% din bolnavii alergici apelează la medicina alternativă(14). Într-o cercetare pe bază de chestionar, 70% dintre părinţii copiilor aflaţi în unităţi de terapie intensivă, au considerat terapia alternativă utilă în ameliorare (10). Laine-Amara (1994), chestionând 1911 subiecţi, a evidenţiat o incidenţă a tratamentelor prin medicina alternativă de 11% pentru copii şi 34% pentru adulţi (7). Între 1999–2006, au fost publicate 17 studii (în total 902 pacienţi), privind eficienţa dispozitivelor de biorezonanţă (MORA III device, the MORASuper device, BICOM si IMEDIS) (6).

Dacă se ştie că omenirea cunoaşte doar 4% din Univers şi recunoaşte existenţa restului de 96%, deşi încă nu l-a descoperit, în domeniul bioelectromagnetismului, proporţia dintre cunoscut şi necunoscut nu a fost stabilită. Acest domeniu rămâne deschis cercetării ştiinţifice viitoare.

BIBLIOGRAFIE

1. Beloussov LV. *Ultraweak photon emission as a tool for analyzing collective processes in cell and developing embryos.* Biophotonics and Coherent Systems , Springer, N.Y., 2006.
2. Chita MA. Unele aspecte ale interacţiunii radiaţiei electromagnetice neionizante cu mediul biologic. Vol. Conferinţei Simpozionului Naţional de Electrotehnică Teoretică SNET 2004, 2.
3. Colbert AP. Reability of the prognos electrodermal device for measurements of electrical skin resistence at acupuncture points. *J Alt & Compl Med* 2004 ; 10 (4) : 610-616.
4. Constantin D., Ionescu-Târgovişte C. *Acupunctura de la tradiţie la ştiinţele moderne*. Bucureşti : Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, 1988, 34-35.
5. *Galle M. Population density dependence of biophoton emission from daphnia. In : Popp F.A., Li K.H., Gu Q.* Recent Advances in Biophoton Research. *S. 345-355, World Scientific, Singapore, 1992.*
6. Galle M. *Human clinical studies with MORA devices and MORA device clones"Appendix of " MORA-Bioresonanztherapie".* Promedicina-Verlag, Wiesbaden, 2004.
7. Laine-Ammara G, Pless IB, Guyver A. The use of alternative medicine by children. *Pediat* 1994 ; 94 (6 Pt 1) : 811-814.
8. Morega M. *Introducere în studiul fenomenelor bioelectrice şi biomagnetice*. Laboratorul de Inginerie Electrică în Medicină, Facultatea de Inginerie Electrică, Universitatea Politehnică Bucureşti, note de curs, 2008.
9. Morell F, Rasche E. Der TSE-Medikamententest mit dem Test-Sender und –Empfänger. Kongressen der Internationalen Medizinischen Gesellschaft für Elektroakupunktur nach Voll, Juni 1975 & September 1976 in Baden-Baden and Freudenstadt, Sp. edition, Friesenheim, MedTronik, 1976.
10. Moenkhoff M, Baenziger O, Fischer J, Fanconi S. Parental attitude towards alternative medicine in the paediatric intensiSpigelblatt Lve care unit. *Eur J Pediatr* 1999 ; 158 (1) : 12-17.
11. Neacşu I. From ribosomes to cellular and molecular biology with George Emil Palade. *Analele Ştiinţifice ale Universităţii "Al.I.Cuza"* 2004.
12. Popp FA, Gurwitsch AA, Inaba H et al. Biophoton emission. *Experientia* 1988 ; 44 : 543-600.
13. Popp F.A.,Yan.Y. Delayed luminiscence of biological systems in terms of coherent states. *Phys Lett A* 2002 ; 293 : 93-97.
14. Schafer T. Epidemiology of complementary alternative medicine for asthma and allergy in Europe and Germany. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004 ; 93 (2, Suppl 1) : S5-10.
15. Yan Y, Popp FA, Sigrist S et al. Further analysis of delayed luminescence of plants. J. *Photochemistry and Photobiology* 2005, 78, 229-234.
16. Voll R. The phenomenon of medicine testing in electroacupuncture according to Voll. *AM J Acupunc* 1980, 8 : 9-104.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

BIOINGINERIE MEDICALĂ **ARTICOLE ORIGINALE**

DETOXIFIEREA SÂNGELUI CU NANOPARTICULE SUPERPARAMAGNETICE (HEMODIALIZA MAGNETICĂ)

Al.D. Ciochină, Alina Untu, Gh. Iacob
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală

BLOOD DETOXIFICATION USING SUPERPARAMAGNETIC NANOPARTICLES (MAGNETIC HEMODIALYSIS) (Abstract) : The authors present an experimental study realized in order to simulate blood detoxification with the help of supermagnetic nanoparticles. The particles used are red oxide nanoparticles which are considered to be equivalent from a magnetic susceptibility and dynamic diameter point of view to the complex structures of magnetite nanoparticles. **Material and method** : Two types of custom HGMS matrices have been used – a threaded one and a micro-spheres one. For testing red oxide particles have been purposefully created to have a lower magnetic susceptibility than magnetite or iron-carbon particles used in other experimental studies. Different concentrations of iron oxide, glycerine and water have been prepared, creating a 3.5 cP viscosity (equivalent to the one of the blood) ; the concentrations of the prepared solutions varied between 0.16 mg/mL and 2 mg/mL, with the background magnetic field value ranging from 0.25 T to 0.9 T, in order to observer the effectiveness of filtering at different intensities. **Results** : The efficiency of HGMS filtering in experimental conditions was almost completely successful (99.99%) in all experimental conditions, both with the threaded and micro-spheres matrices. **Conclusions** : The high gradient magnetic separation system of nanoparticles has maximum efficiency and has the potential of being implemented in a medical blood detoxification device. **Key words** : BLOOD DETOXIFICATION, SUPERPARAMAGNETIC PARTICLES, RED OXIDE NANOPARTICLES, HGMS MATRICE

Utilizarea unor nanoparticule superparamagnetice funcţionalizate, în vederea captării şi eliminării toxinelor din sânge (hemodializa magnetică) reprezintă o metodă aflată încă în stadiul de cercetare (1,2).

Nanoparticulele superparamagnetice care se pretează cel mai bine la realizarea hemodializei magnetice sunt cele de magnetită. Magnetita este un oxid de fier cu proprietăţi feromagnetice, cel mai rezistent faţă de acizi şi baze, cristalizează în sistemul cubic, şi are formula chimică Fe_3O_4.

După acoperirea corespunzătoare a suprafeţei, aceste nanoparticule magnetice pot fi dispersate în solvenţi potriviţi, formând suspensii omogene, numite ferofluide. Efectele cuantice de dimensiune şi suprafaţă specifică mare a nanoparticulelor, modifică foarte mult proprietăţile magnetice şi determină apariţia fenomenului de superparamagnetism. Astfel, magnetita nu prezintă remanenţă magnetică, ceea ce înseamnă că în momentul îndepărtării câmpului magnetic extern aplicat, ea se demagnetizează.

PRINCIPIUL HEMODIALIZEI MAGNETICE

Prin activarea nanoparticulelor superparamagnetice se înţelege funcţionalizarea lor cu liganzi specifici toxinelor existente în sânge, procedeu esenţial de care depinde captarea şi eliminarea acestora. Suprafaţa particulelor poate fi modificată prin acoperirea cu straturi subţiri de polimeri organi-

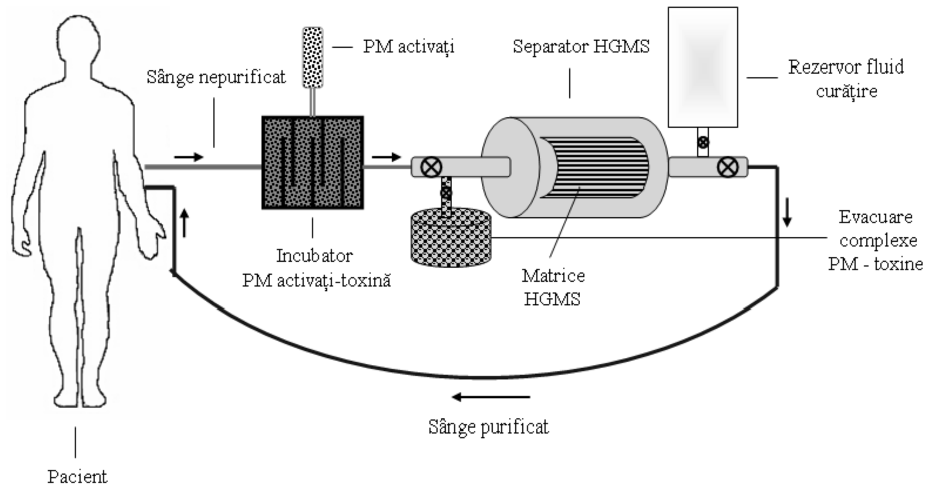


Fig. 1. Circuit pentru realizarea hemodializei cu nanoparticule superparamagnetice

ci, metale (aur) sau oxizi anorganici (silice sau alumină), disponibile pentru ataşarea ulterioară de molecule bioactive (3).

Principiul hemodializei magnetice constă din introducerea în sânge a unor nanoparticule funcţionalizate pentru cuplarea toxinelor, complexele nanoparticule magnetice - toxine astfel formate fiind eliminate din sânge prin filtrare într-un separator în gradient înalt de câmp (HGMS), în timp ce sângele purificat este reintrodus în organism (fig. 1).

După formarea în sânge a complexelor PM activaţi-toxine, acestea trec prin dispozitivul de filtrare HGMS, dotat cu o matrice magnetizată de una sau mai multe perechi de magneţi permanenţi de înaltă energie (NeFeBr). Matricea HGMS poate fi formată din fire magnetizabile ordonate sau din microbile. La trecerea prin matrice, complexele PM-toxine sunt reţinute prin captare magnetică, iar sângele este purificat (fig. 2).

Activarea nanoparticulelor superparamagnetice se poate realiza prin ataşarea la purtătorii magnetici de liganzi cu afinitate specifică pentru fiecare dintre toxinele existente în sânge (de exemplu: creatinină, uree, acid uric, xenobiotice toxice etc.). Purtătorii magnetici astfel activaţi vor fi introduşi în circuitul de hemodializă magnetică, în incubatorul de complexare, la nivelul incubatorului în care ulterior se vor forma complexele PM activat-toxină specifică (4). Lanţul procedural este reprezentat în figura 3.

FILTRAREA NANOPARTICULELOR SUPERPARAMAGNETICE FUNCŢIONALIZATE

După formarea complexelor PM activat-toxină specifică, acestea sunt antrenate şi ajung în filtrul HGMS, unde are loc captarea şi reţinerea lor (3,4,5).

Nanoparticulele de magnetită, având caracter superparamagnetic transferă această caracteristică şi complexelor PM activat-toxină. În momentul trecerii prin filtrul HGMS, ele vor fi reţinute la nivelul matricei magnetizate. Plasma şi celelalte componente sanguine nu sunt afectate de câmpul magnetic existent în matricea HGMS (6,7,8).

MATERIAL ŞI METODĂ

Montajul experimental realizat pentru simularea unui sistem de detoxifiere cu ajutorul unor nanoparticule superparamagnetice este arătat în fig. 4. S-a făcut aproximarea că nanoparticulele de oxid roşu de fier sunt echivalente din punct de vedere al

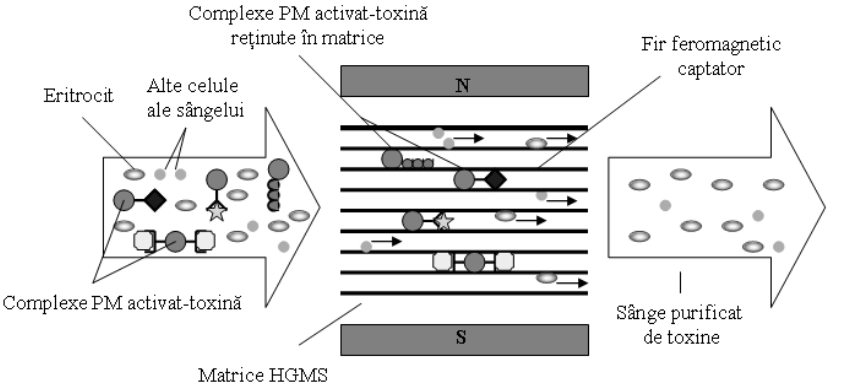

Complexe PM activat-toxină reţinute în matrice
Fir feromagnetic captator
Eritrocit
Alte celule ale sângelui
N
S
Complexe PM activat-toxină
Sânge purificat de toxine
Matrice HGMS

Fig. 2. Captarea complexelor PM activat-toxină într-o matrice HGMS

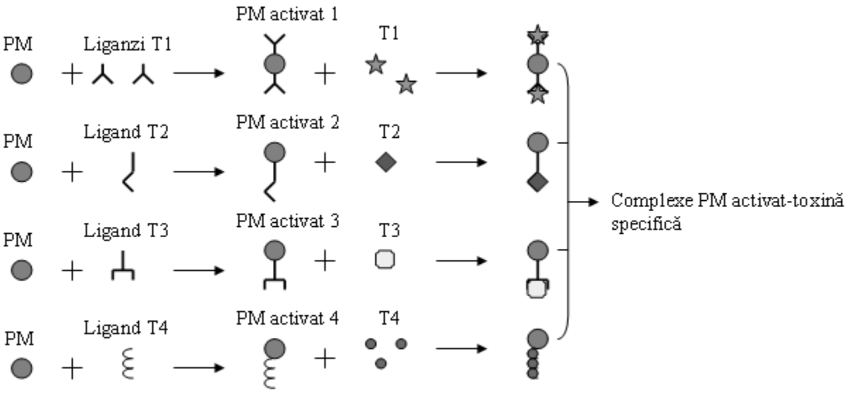

PM
Liganzi T1
PM activat 1
T1
PM
Ligand T2
PM activat 2
T2
PM
Ligand T3
PM activat 3
T3
PM
Ligand T4
PM activat 4
T4
Complexe PM activat-toxină specifică

Fig. 3. Formarea complexelor PM activat-toxină ; PM- purtător magnetic, T1,T2,T3, T4 - toxine diferite ; Pentru detoxifierea completă este necesară formarea a patru complexe PM activat 1- T1, PM activat 2 - T2 etc.

susceptibilităţii magnetice şi a diametrului dinamic cu complexele nanoparticulelor superparamagnetice de magnetită-toxină (7, 9).

Montajul este alcătuit dintr-un sistem magnetic pentru generarea câmpului magnetic de fond, matricea HGMS, pompa peristaltică, tuburile de legătură şi două vase.

Pentru experimente am conceput şi realizat două tipuri de matrice HGMS : o matrice cu fire şi una cu microbile. Matricea HGMS cu fire a fost confecţionată din fire din aliaj magnetic Fe-Ni, uşor magnetizabile, firele având diametrul de 150 μm (fig. 5).

Al doilea tip de matrice HGMS a fost realizat dintr-un tub de sticlă în interiorul căruia au fost introduse bile mici din aliaj magnetic, biocompatibile, având diametrul de 3 mm (fig. 6). Matricea cu bile magnetizabile a fost construită în două variante. Ambele variante ale matricelor au o rezistenţă hidraulică neglijabilă, factorul de împachetare fiind cca. 5 % (95 % din incinta matricei este spaţiu liber).

Pentru teste s-au realizat particule de oxid roşu de fier, acesta având susceptibilitatea magnetică mai mică decât cea a magnetitei sau a particulelor fier- carbon utilizate în alte studii experimentale.

S-au preparat diferite concentraţii de oxid de fier în soluţie de glicerină-apă distilată, creând vâscozitatea 3,5 cP (vâscozitate echivalentă cu cea a sângelui). Concentra-

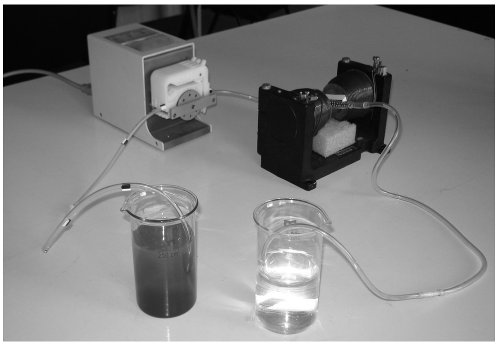


Fig. 4. Montaj experimental pentru studiul detoxifierii nanoparticule magnetice

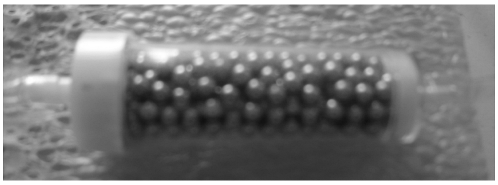


Fig. 6. Matrice HGMF cu bile magnetizabile

ţiile soluţiilor au variat între 0,16 mg/mL şi 2 mg/mL.

Lichidul de lucru (apă distilată conţinând particule de oxid de fier) a fost introdus în sistem, astfel încât traseul să fie plin cu lichid, iar matricea să nu conţină deloc bule de aer, ce ar perturba procesul de filtrare magnetică.

Lichidul din primul vas, cel în care se află nanoparticulele magnetice, este antrenat cu ajutorul unei pompe peristaltice ajungând în matricea HGMS, unde, nanoparticulele sunt captate şi reţinute de firele sau bilele magnetizate, iar lichidul iese din matrice şi ajunge în al doilea vas. Cele două vase comunică între ele prin intermediul unui racord, realizat pentru a permite recircularea lichidului (fig. 7).

Testele au fost realizate la diferite viteze de curgere a lichidului prin sistem, cea mai mică fiind 1,58 cm/s, iar cea mai mare 22,50 cm/s.

REZULTATE

S-a constatat că eficienţa filtrării HGMS în condiţiile experimentale date este aproape maxim posibilă. Chiar la viteze foarte mari cantitatea de particule care trece din matrice este neglijabilă.

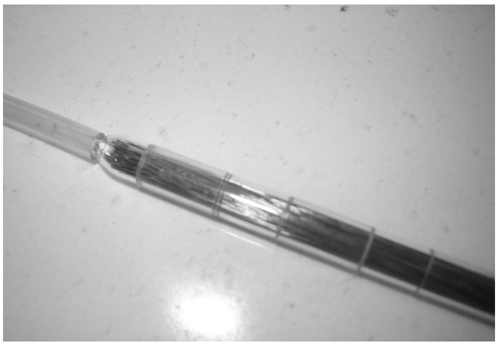


Fig. 5. Matrice HGMS cu fire magnetizabile

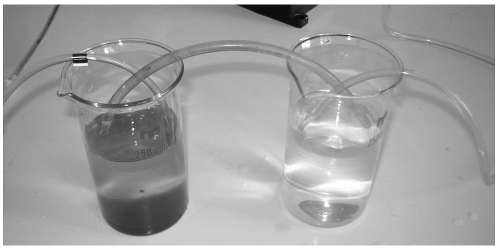


Fig. 7. Vasul cu lichidul impurificat cu nanoparticule de oxid roşu de Fe şi vasul de colectare după trecerea prin matricea HGMS

După încheierea testului am scos matricea HGMS din circuitul experimental şi am observat modul de captare a nanoparticulelor de oxid roşu de fier în matrice (Fig. 8).

Câmpul magnetic de fond (B_0) a fost măsurat cu ajutorul unui gaussmetru cu sondă Hall, iar modificarea valorilor lui s-a realizat prin reglarea pieselor polare cilindrice sau prin adăugarea unor piese polare suplimentare.

Vitezele medii ale lichidului prin matrice au fost determinate prin calcul, măsurându-se debitul lichidului (volumul lichidului în timp) prin secţiunea transversală liberă a matricei HGMS.

Eficacitatea filtrării magnetice se poate determina prin relaţia :

$E[\%] = (M_r / M_{tr}) \cdot 100,$

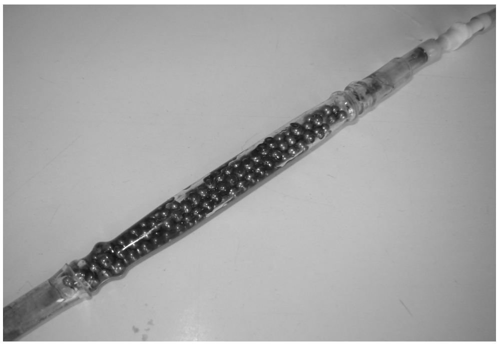


Fig. 8. Matricea HGMF cu bile după captarea nanoparticulelor de oxid roşu de Fe

unde M_r este masa particulelor magnetice reţinută în matrice, iar M_{tr} este masa de particule trecute prin matrice. Cum $M_r = M_{tr} - M_{nr}$, unde M_{nr} este masa de particule nereţinute, atunci rezultă că:

$E[\%] = (1 - M_{nr}/M_{tr}) \cdot 100$.

Condiţiile de lucru experimentale precum şi rezultatele obţinute sunt ilustrate în tabelul I.

DISCUŢII

Valoarea câmpului magnetic de fond a fost modificată între 0,25 T şi 0,9 T, pentru a observa eficacitatea filtrării la diferite intensităţi ale câmpului.

Am corelat şi viteza de curgere cu intensitatea câmpului magnetic. Au fost făcute teste atât la viteze de curgere ridicate şi intensităţi ale câmpului magnetic scăzute, cât şi la viteze de curgere scăzute şi intensităţi ale câmpului magnetic ridicate. S-a constatat că indiferent de viteza de curgere, la o intensitate a câmpului de minim 0,25 T eficacitatea procesului de filtrare magnetică este maximă posibilă.

Vitezele diferite de curgere utilizate sunt mai mari decât viteza de curgere a sângelui arterial, ceeace înseamnă că filtrarea va avea o eficacitate maximă în condiţii reale.

Din experimentări a rezultat că reţinerea nanoparticulelor de oxid roşu de fier poate fi maximă atât în matrice HGMS cu fire, cât şi în matrice HGMS cu bile.

Din datele experimentale se constată că eficacitatea procesului de filtrare magnetică este maximă posibilă (99,99%) în toate condiţiile experimentale date.

În final se poate afirma că acest sistem magnetic de filtrare în gradient înalt de câmp

TABELUL I

Condiţii de lucru şi eficacitatea filtrării nanoparticulelor magnetice

Tipul de matrice HGMF	Valoare câmp magnetic de fond- B_0 (T)	Concentraţia de oxid de fier (mg/mL)	Viteza medie a lichidului prin matricea HGMF (cm/s)	Cantitatea de oxid de fier nereţinută în matrice (mg)	Eficacitatea filtrării magnetice (%)
Matrice cu fire Fe-Ni (F=3,6%)	0,25	0,5	1,58	0	99,99
	0,30	0,5	3,45	0	99,99
	0,45	1,0	6,28	0	99,99
	0,80	1,0	9,18	0	99,99
	0,9	2,0	18,24	urme	99,99
Matrice cu bile tip I (F=8,4%)	0,48	0,5	2,82	0	99,99
	0,48	0,5	4,58	0	99,99
	0,48	1	8,80	0	99,99
	0,48	2	18,58	urme	99,99
	0,48	3	22,50	urme	99,99
Matrice cu bile tip II (F=6,25%)	0,48	0,5	2,18	0	99,99
	0,48	0,8	4,60	0	99,99
	0,48	0,16	8,40	0	99,99
	0,48	0,24	17,04	urme	99,99
	0,48	0,32	24,8	urme	99,99

a nanoparticulelor magnetice are eficacitate maximă şi ar putea fi utilizat într-un eventual dispozitiv medical de detoxifiere a sângelui.

Epurarea sângelui de anumite metale cum ar fi aluminiu, fier, arsen, plumb, cupru, ar putea fi teoretic realizabilă printr-o filtrare magnetică directă a sângelui toxifiat, fără utilizarea de purtători magnetici. Acest lucru este posibil în anumite condiţii (intensitate de câmp magnetic foarte ridicată, matrice HGMS cu fire foarte subţiri etc.), având în vedere caracterul paramagnetic al oxizilor acestor metale (4,5,9).

CONCLUZII

Detoxifierea sângelui utilizând nanoparticule superparamagnetice funcţionalizate şi separare magnetică poate constitui o metodă alternativă chiar mai eficace decât cele consacrate de tratare a unor afecţiuni precum :

- insuficienţa renală ;
- intoxicaţii cu medicamente sau droguri ;
- boli profesionale de tipul intoxicaţiilor cu plumb, fier, siliciu, crom, nichel etc. ;
- tratarea septicemiilor şi viremiilor ;
- intoxicaţii cu substanţe chimice, izotopi radioactivi ;
- eliminarea celulelor leucemice ;
- intoxicaţii cu toxină botulinică, tetanică şi altele.

Chiar dacă este încă în fază de cercetare experimentală, metoda detoxifierii utilizând nanoparticule superparamagnetice şi separare magnetică poate constitui o metodă foarte avantajoasă comparativ cu metodele utilizate în prezent în practica medicală, mai ales în situaţiile extreme, când există foarte mulţi pacienţi-victime sau în intoxicaţii medicamentoase.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexiou C, Jurgeons R, Seliger C, Iro H. Medical applications of magnetic nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol* 2006 ; 9-10 : 2762-2768.
2. Moghimi SM, Hunter ACh, Murray JC. Nanomedecine : current status and future prospects. *FASEB J* 2005, 19 : 311-330.
3. Chen H, Kaminski MD, Liu X et al. A novel human detoxification system based on nanoscale bioingineering and magnetic separation techniques. *Medical Hypotheses* 2007 ; 68 (5) : 1071-1079.
4. Iacob Gh, Bredeţean O, Ciochină AlD. Modalităţi actuale de separare prin tehnici magnetice a compuşilor biologici activi, celulelor şi agenţilor patogeni. *Rev Med Chir Soc Med Nat* 2001 ; 105 (1) : 69-75.
5. Antonelli A, Sfara C, Mosca L, Manuali E, Magnani M. New biomimetic construct for impruved *in vivo* circulation of superperamagnetic nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol* 2008 ; 8 (5) : 2270-2278.
6. Chen H, Kaminski MD, Ebner AD, Ritter JA, Rosengart AJ. Theoretical analysis of a simple yet efficient portable magnetic separator design for separation of magnetic nano/micro-carriers from human blood flow. *JMMM* 2007 ; 313 (1) : 27-134.
7. Iacob Gh. *Tehnici magnetice de separare. Aplicaţii biomedicale şi în protecţia mediului*. Iaşi : Ed. Sedcom Libris, 2005.
8. Iacob Gh, Ciochină AlD, Bredeţean O. High gradient magnetic separation ordered matrices. *European Cells and Materials* 2002 ; 3 Suppl. 2 : 167-169.
9. Moritake S, Taira S, Ichiyanagi Y et al. Functionalized nano-magnetic particles for an in vivo delivery system. *J Nanosci Nanotech* 2007 ; 7 : 937-944.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

STUDIU EXPERIMENTAL PE ŞOARECI SWISS PRIVIND MODUL DE REACŢIE A SISTEMULUI IMUNITAR ÎN URMA ADMINISTRĂRII TOPICE A TREI COLORANŢI REACTIVI TEXTILI

C.C. Gavăt[1], R.V. Lupuşoru[2], Cristina Mihaela Ghiciuc[2], Cătălina Elena Lupuşoru[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
1. Disciplina de Tehnologie protetică şi Biotehnologii
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Farmacologie

EXPERIMENTAL STUDY REGARDING REACTION MODE OF SWISS MICE IMMUNE SYSTEM, DUE TO TOPICAL ADMINISTRATION OF THREE TEXTILE REACTIVE DYES (Abstract) : *Reactive Red 183*, *Reactive Red 2* and *Reactive Blue 204* (red dye, grena dye and blue dye) are three reactive dyes frequently used in textile industry. In some atmospheric conditions (high temperature, perspiration, pH values, UV/IR radiations), some quantities of these hydrolyzed dyes, could pass from textile clothes directly into the human skin. **Material and method** : There were used 4 groups of white Swiss mice (with similar weight and number of both sexes), control group and 3 groups, treated once daily with a retro-auricular application of different reactive dyes. After 14 days of treatment, blood samples were taken from retro-orbitary plexus to assess leukocyte count, phagocytic capacity of peripheral neutrophils, serum opsonic capacity, phagocyte capacity and bactericidal capacity of peritoneal macrophages, splenic T lymphocytes with rossetting capacity and spleen cells forming Jerne plaques. The retro-acuricular and latero-cervical nodes were weighted. **Results** : Red dye did not influence the weight of the studied nodes, but determined statistically significant modifications on non-specific immune system parameters. Blue and grena dyes determined modifications of weight especially of retroauricular nodes. Grena dye determined important effects of non-specific immune system parameters (serum opsonic capacity, phagocyte capacity and bactericidal capacity of peritoneal macrophages). The blue dye did not determine a biological response. **Conclusion** : Red and grena dye determined important effects on non--specific immune system parameters. **Key words** : REACTIVE DYES, IMMUNOLOGYCAL PARAMETERS, TOXICITY, BIOLOGICAL RESPONSE

Coloranţii reactivi, lansaţi pe piaţă de *Imperial Chemical Industries Ltd (I.C.I)* în 1956 sunt, la ora actuală, cea mai cuprinzătoare grupă de coloranţi cu aplicaţii în industria textilă. Ei prezintă marele avantaj că se fixează pe fibrele celulozice prin legături covalente, care se stabilesc intre grupele reactive ale colorantului, de obicei halotriazinice si grupele alcoolice din lanţul macromolecular al celulozei (1,2).

În procesul vopsirii, această reacţie principală dintre colorant şi fibră, este însoţită de o reacţie secundară, competitivă, în urma căreia colorantul este hidrolizat la o formă inactivă, incapabilă să mai adere la fibră. Consecinţa directă este micşorarea gradului de fixare pe fibră, asociată cu pierderi însemnate de colorant hidrolizat, care prin deversare în bazinele de apă, ridică serioase probleme economice şi de mediu (3) .

Efectele adverse, constatate la manipularea unor coloranţi reactivi, ca şi acţiunea lor dăunătoare asupra vieţuitoarelor din apele deversate, impun studierea atentă a proprietăţilor nocive ale acestei grupe de coloranţi (4).

Lucrarea de faţă îşi propune să abordeze un aspect particular al toxicităţi a trei coloranţi reactivi textili (un colorant roşu - *Reactive Red 183*, un colorant grena - *Reactive Red 2* şi un colorant albastru - *Reactive Blue 204*) şi anume acţiunea pe cale cutanată, asupra sistemului imunitar al organismului animal. Problema prezintă interes deoarece, prin intermediul îmbrăcămintei organismul uman vine în contact direct cu aceşti coloranţi, care pot influenţa în grade diferite, starea de sănătate a individului.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au folosit patru loturi de câte 9 şoareci albi *Swiss*, în greutate de 25-44 g, cu repartiţie uniformă pe sexe, dintre care un lot martor, identic ca structură, cu celelalte trei loturi. Soluţiile 10% de coloranţi s-au preparat în DMSO (dimetil-sulfoxid) şi s-au aplicat topic, în cantitate de 25 ěl, în doză unică zilnică, la orele 8 a.m., în regiunea posterioară a urechii stângi, timp de 14 zile. La lotul martor, s-a administrat numai DMSO, în mod similar cu cei 3 coloranţi.

După 14 zile de administrare a coloranţilor, s-a recoltat sânge din plexul retro-orbital, la toate cele 4 loturi. Sângele obţinut a servit la determinarea următorilor indicatori : leucogramă, formulă leucocitară, capacitate de fagocitoză a PMN din sângele periferic (testul Nitro Blue Tetrazolium – NBT) (5), capacitatea opsonică a serului (CO).

După aceea, s-au sacrificat animalele şi s-a procedat la recoltarea ganglionilor retro-auriculari şi latero-cervicali, urmată de spălarea peritoneului cu soluţie Hank diluată 1/10 cu apă distilată, pentru a obţine lichidul peritoneal, din care s-a obţinut suspensia de macrofage, care a servit la determinarea următorilor parametri : capacitatea fagocitară (CF) şi bactericidă (CB) a macrofagelor peritoneale, folosind o cultură de *Staphylococcus aureus 94* şi indicatori ai imunităţii specifice (determinarea limfocitelor T splenice cu capacitate de rozetare şi a spenocitelor formatoare de plaje de hemoliză) (6).

Rezultatele obţinute au fost prelucrate statistic folosind testul t-Student, în vederea identificării diferenţelor şi a stabilirii semnificaţiei statistice între loturi.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Masa ganglionilor latero-cervicali are următoarea evoluţie în urma administrării coloranţilor : sub acţiunea colorantului albastru şi roşu au apărut creşteri ai acestora faţă de lotul martor, dar diferenţele nu sunt semnificative statistic ($p= 0,21$ pentru DMSO/ Albastru şi $p= 0,07$ pentru DMSO/Roşu). În cazul lotului căruia i s-a aplicat topic colorantul grena, s-a constatat o medie mai redusă a masei ganglionare comparativ cu martorul, fără semnificaţie statistică ($p= 0,28$ pentru DMSO/ Grena), dar cu diferenţe semnificative faţă de lotul albastru ($p= 0,03$) şi lotul roşu ($p< 0,001$).

Ganglionii retro-auriculari aflaţi de aceeaşi parte cu locul administrării colorantului, au crescut sub acţiunea coloranţilor în comparaţie cu martorul, rezultatele fiind asigurate statistic numai pentru colorantul grena şi albastru. (respectiv $p<0,001$ şi $p= 0,01$).

Formula leucocitară. După 14 zile de administrare topică, doi dintre coloranţi (albastru şi roşu) determină o scădere semnificativă statistic ($p<0,001$) a procentelor de polimorfonucleare neutrofile (PMN) din sângele periferic, comparativ cu lotul martor iar colorantul roşu este mai activ în comparaţie cu cel albastru şi cel grena ($p< 0,001$). Colorantul grena nu a produs modificări semnificative statistic ($p= 0,3$) (fig. 1).

Limfocitele (Ly) din sângele periferic (fig. 2), au scăzut semnificativ la cele două loturi cărora li s-a administrat colorantul albastru şi roşu, comparativ cu lotul martor

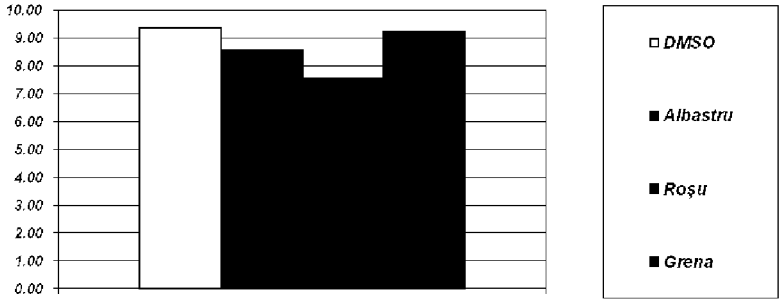


Fig. 1. Formula leucocitară – PMN%

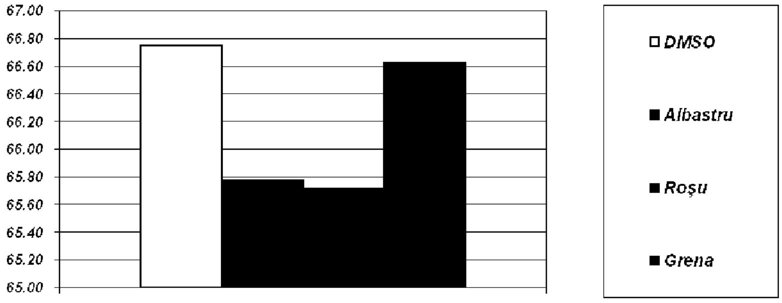


Fig. 2. Formula leucocitară – Ly %

(p<0,001) iar între cele două loturi diferenţele nu sunt semnificative statistic (p=0,41). În schimb între Albastru/ Grena şi Roşu/ Grena, diferenţele sunt semnificative statistic. (respectiv p= 0,01 şi p<0,001).

După 14 zile de administrare topică, nici unul dintre coloranţii testaţi nu au influenţat semnificativ statistic procentele de *eozinofile* din sângele periferic, comparativ cu lotul martor.

Bazofilele (B) din sângele periferic (fig. 3) au crescut semnificativ statistic la loturile cărora li s-a administrat topic retro-auricular cei trei coloranţi, comparativ cu lotul martor (p< 0,001). S-a constatat de asemenea o diferenţă semnificativ statistic între loturile Albastru/Roşu (p=0,03) şi Roşu/ Grena (p=0,01), creşterea fiind în favoarea lotului ce a primit colorantul roşu, respectiv roşu > albastru > grena.

Variaţiile valorilor procentuale ale *monocitelor (M)* din sângele periferic, nu pot fi considerate concludente, din cauza exprimării procentuale a formulei leucocitare.

Capacitatea de fagocitoză a PMN din sângele periferic (testul NBT), este influenţată negativ de administrarea celor trei coloranţi (fig. 4), în sensul scăderii semnificative statistic (p<0,001) a capacităţii de fagocitoză a acestora, comparativ cu lotul martor. În urma comparării loturilor cărora li s-a administrat coloranţi, se constată diferenţe semnificative statistic Albastru/Roşu şi Roşu/Grena (p<0,001).

Capacitatea opsonică a serului (CO). Rezultatele obţinute sunt redate în fig. 5, din care rezultă următoarele : toţi coloranţii determină o scădere semnificativă statistic a CO comparativ cu lotul martor (p< 0,001). Comparând cei trei coloranţi, activitatea se exprimă astfel : albastru > roşu > grena (fig. 5).

Capacitatea de fagocitoză a macrofagelor peritoneale (CF) a scăzut considerabil în urma administrării coloranţilor testaţi, comparativ cu valorile acestui parametru la şoarecii cărora li s-a administrat topic martorul DMSO. Se constată că cea mai mare

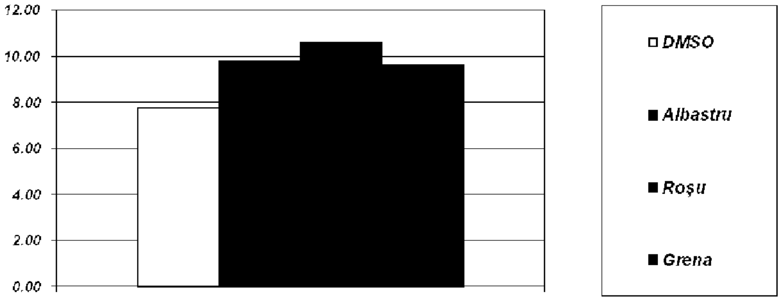


Fig. 3. Formula leucocitară – B %

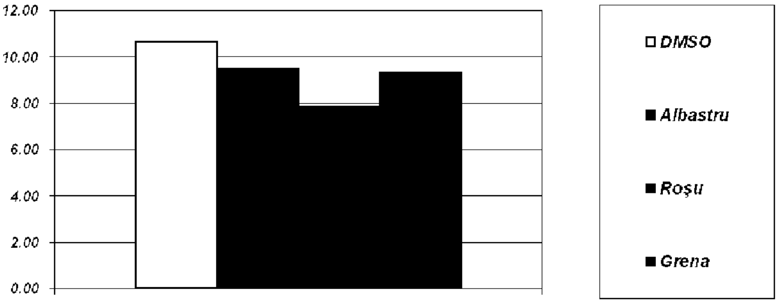


Fig. 4. Testul NBT (%)

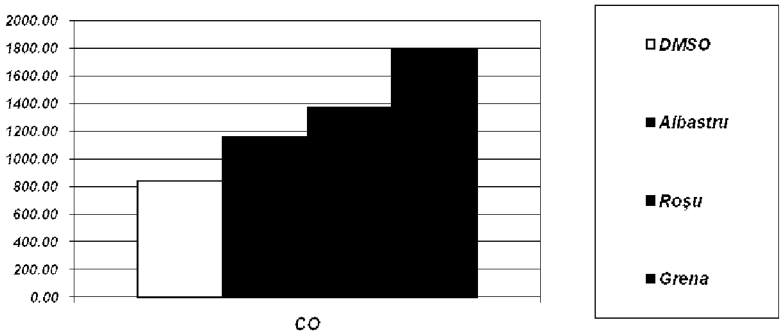


Fig. 5. Capacitatea opsonică a serului (colonii de *S.aureus* x 1/1000 mL)

scădere a CF este determinată după aplicarea topică a colorantului grena, iar cea mai redusă se obţine după aplicarea colorantului albastru: grena > roşu > albastru ($p<0,001$).

Capacitatea bactericidă a macrofagelor peritoneale (CB) s-a modificat în acelaşi sens cu ceilalţi doi indicatori (CO şi CF), comportamentul coloranţilor fiind: grena > roşu > albastru.

Referitor la alte tehnici utilizate, cum este determinarea limfocitelor T-splenice cu capacitate de rozetare şi determinarea splenocitelor formatoare de plaje de hemoloză (plaje Jerne), nu s-au constatat modificări semnificative statistic între loturile tratate cu coloranţi şi lotul martor.

CONCLUZII

După aplicarea topică timp de 14 zile a coloranţilor studiaţi, se constată următoarele efecte sistemice de tip imuno-modulator:

- coloranţii albastru şi roşu determină atât scăderea numărului cât şi a funcţiei fagocitare a PMN din sângele periferic, pe când colorantul grena influenţează în sens negativ numai funcţia fagocitară a PMN ; cel mai activ asupra celor doi parametrii s-a dovedit a fi colorantul roşu ;

- colorantul roşu s-a dovedit a avea cel mai puternic efect asupra Ly, urmat de colorantul albastru ;
- eozinofilele din sângele periferic nu sunt influenţate de nici unul din cei trei coloranţi, în schimb colorantul roşu produce o bazofilie crescută, fiind urmat de colorantul albastru ;
- cei trei coloranţi testaţi determină scăderea semnificativă a capacităţii opsonice a serului, a capacităţi de fagocitoză şi bactericidă a macrofagelor peritoneale ; cel mai puternic efect este manifestat de colorantul grena, iar cel mai redus, de colorantul albastru ;
- cei trei coloranţi nu influenţează semnificativ statistic parametrii imunităţii specifice testaţi (Ly T splenice cu capacitate de rozetare şi splenocitele formatoare de plaje de hemoliză) ;
- colorantul roşu deşi nu influenţează semnificativ statistic masa ganglionilor cercetaţi, determină efecte sistemice importante asupra componentelor imunitare nespecifice ;
- coloranţii grena şi albastru influenţează masa ganglionilor retro-auriculari şi mai puţin a celor latero-cervicali (situaţi de aceiaşi parte cu locul administrării), iar colorantul grena determină efecte sistemice importante asupra componentelor imunitare nespecifice testate, în timp ce colorantul albastru exercită o influenţă redusă asupra acestor parametri.

BIBLIOGRAFIE

1. Ahmed AI. Reactive dyes development. A review. *Textile Dyer & Printer* 1995 ; 28 : 16, 19-24.
2. Taylor JA, Pasha K, Phillips DAS. The dyeing of cotton with heterobifunctional reactive dyes containing both a monochlorotriazinyl and a chloroacetylamino reactive groups. *Dyes and Pigments* 2001 ; 51 (2-3) : 145-152.
3. Kanetkar VR, Shankarling GS, Patel S. Recent developments in reactive dyes. Part 1 : Introduction and bifunctional reactive dyes. *Colourage* 2000 ; 47 (3) : 35-46.
4. Klemola K, Honkalampi-Hämäläinen U, Liesivuori J, Pearson J, Lindström-Seppä P. Evaluating the toxicity of reactive dyes and fabrics with the spermatozoa motility inhibition test. *AUTEX Res J* 2006 ; 6 (3) : 182-190.

5 Peacock IE, Thomas D, Russel H. *Manual of Laboratory Immunology*. Philadelphia : Publishing House Lea and Febiger, 1980, 224-226.

6. Shortmann JK, Palmer J. The requirement for macrophages in the in vitro immune response. *Cell Immunol* 1971 ; 2 : 399-403.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

IMPORTANŢA INTERVALULUI QTc ÎN DIAGNOSTICAREA NEUROPATIEI AUTONOME CARDIACE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2

Daniela Matei[1], Al.D. Ciochină[1], Ana Stratone[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
1. Catedra Ştiinţe Biomedicale
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Fiziologie – Explorări Funcţionale

UTILITY OF QTc INTERVAL FOR THE DIAGNOSIS OF CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS (Abstract): Prolonged QTc interval is a rapid objective method for detecting diabetic cardiac autonomic neuropathy (CAN). Diabetic CAN is a well recognized complication of diabetes mellitus type 2, and its incidence has been reported to be 20 - 40%, but detection of CAN is not a practical screening method for a large number of diabetic patients. **Method**: 65 cases of type 2 diabetes mellitus with no clinical evidence of cardiac disease were subjected to a battery of 5 non-invasive autonomic function tests as recommended by Ewing; these included deep breath test, orthostatic stress (30:15 ratio), Valsalva ratio, diastolic blood pressure rise with sustained hand grip, and postural hypotension on standing. A score of 2 or larger denoted CAN. QT interval was calculated by Atria 3100 interpretive electrocardiograph. The QTc was determined with Bazett's formula, and a value exceeding 440 msec was considered prolonged. **Results**: 24 cases of type 2 diabetes mellitus (36.92%) were found to have CAN. QTc prolongation was observed in diabetics (433.89±30.37 ms) by comparison with control group 421.2±24.6 ms ($F=4.9$, $p=0.03$). QTc was much higher in diabetics with CAN (442.4±32.69 ms) vs. diabetics without CAN (424.48±23.45ms). QTc prolongation correlated positively with the degree of cardiac autonomic neuropathy. **Conclusions**: The study has shown that QTc prolongation is an easy and specific testing method for diabetic cardiac autonomic failure. **Key words**: DIABETES MELLITUS, CORRECTED QT INTERVAL, CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY

Neuropatia autonomă cardiacă (CAN) reprezintă expresia cea mai dramatică a diabetului, cu consecinţe grave, determinând aritmii ventriculare maligne, moarte subită (Ziegler, 1999). Prevalenţa şi incidenţa neuropatiei autonome în diabetul zaharat tip 2 (DZ) nu sunt bine precizate, fiind mereu subestimate, deoarece funcţiile autonome sunt rareori testate la diabeticii asimptomatici prin teste specifice (1).

Conferinţa „Neuropatia Diabetică" de la San Antonio a recomandat 5 teste reflexe cardiovasculare, din bateria propusă de Ewing, teste care apreciază răspunsul frecvenţei cardiace şi a presiunii arteriale, la stimuli variaţi (2). Disfuncţia autonomă cardiovasculară este afirmată când cel puţin 2 teste reflexe cardiovasculare sunt anormale (3).

Intervalul Q-T reprezintă durata activării electrice ventriculare măsurată de la începutul undei Q şi până la sfârşitul undei T. Lungimea intervalului QT corectat în funcţie de frecvenţa cardiacă - QTc este corelată direct cu severitatea CAN şi cu incidenţa crescută a morţii subite la diabetici (4,5). Se consideră patologică o valoare

QTc > 440 ms.

Rolul acestui studiu este de a evalua prevalenţa CAN la bolnavii cu DZ tip 2 ce au durata de evoluţie a afecţiunii mai mică de 5 ani şi de a determina dacă QTc se corelează cu CAN.

MATERIAL ŞI METODĂ

65 pacienţi cu DZ tip 2 (30 femei şi 35 bărbaţi), subiecţi cu vârste cuprinse între 41-51 ani, care s-au prezentat pentru investigaţii de specialitate în serviciul de Explorări Funcţionale din cadrul Spitalului Clinic de Recuperare Iaşi au făcut parte din studiu. Grupul de control a fost format din 30 voluntari sănătoşi, 15 femei şi 15 bărbaţi cu vârste asemănătoare celor cu diabet.

La toţi subiecţii s-au măsurat: parametrii antropometrici (înălţimea, greutatea, indicele de masă corporală - IMC); parametrii biochimici (glicemia a jeun, colesterolul seric şi fracţiile sale, trigliceridele); tensiunea arterială şi frecvenţa cardiacă în condiţii standard de examinare. Ulterior pacienţilor li s-a efectuat o electrocardiogramă (ECG), utilizând electrocardiograful Atria 3100. În studiu au fost admişi numai pacienţii în ritm sinusal şi fără alte modificări ale ECG. Intervalul QT a fost corectat în funcţie de frecvenţa cardiacă utilizând formula lui Bazett. QTc > 440 ms a fost considerat patologic.

Criteriile de excludere din studiu au fost prezenţa complicaţiilor severe micro- şi macroangiopatice (insuficienţă cardiacă, cardiopatie ischemică, infarct miocardic, accident vascular cerebral, retinopatie diabetică proliferativă, insuficienţă renală (creatinină > 2mg/dL), cauze non-diabetice de neuropatie.

Diagnosticul neuropatiei autonome cardiace s-a stabilit pe baza studiului modificărilor frecvenţei cardiace (Δ FC) şi a presiunii arteriale (Δ TA), din timpul efectuării testelor reflexe cardiovasculare, din bateria Ewing (2, 3): variabilitatea frecvenţei cardiace la respiraţie profundă controlată (deep breathing) (FCDB), variabilitatea frecvenţei cardiace la manevra Valsalva (VR), variabilitatea frecvenţei cardiace la ortostatism (30/15), măsurarea tensiunii arteriale sistolice la ortostatism (ΔTAsistolică), măsurarea tensiunii arteriale diastolice la efort izometric (ΔTAdiastolică). Scorul total de severitate a CAN în DZ (Scor Ewing) reprezintă suma scorurilor individuale, obţinute la testele reflexe cardiovasculare (3): anormal 2 puncte, limită (borderline) 1 punct, normal 0 puncte. Un scor total cuprins între: 2–3 corespunde CAN uşoare, 4–6 corespunde CAN moderate, 7–10 corespunde CAN severe. Neuropatia periferică a fost diagnosticată prin examen neuroelectrografic.

La prelucrarea statistică a datelor au fost aplicate teste specifice în funcţie de tipul de date (parametrice/neparametrice). Astfel pentru compararea valorilor parametrice s-a utilizat testul ANOVA, iar pentru datele de tip neparametric s-a utilizat testul Chi-pătrat (ML). Testul de corelaţie utilizat a fost Pearson, prin evaluarea coeficientului de corelaţie.

REZULTATE

65 pacienţi cu DZ tip 2 (30 femei şi 35 bărbaţi) cu media vârstei de 44,5±5,8 ani şi 30 voluntari sănătoşi cu media vârstei de 43,8±4,7 ani au făcut parte din studiul nostru. Cele două loturi nu au prezentat diferenţe semnificative din punct de vedere al vârstei (F=0,41, p=0,761) şi al sexului (Chi-pătrat $\chi^2=0,0767$, p=0,736, 95%CI).

Estimarea datelor morfometrice a participanţilor în studiu a relevat următoarele valori: masa corporală de 93±0,70 kg în DZ vs 78,14±3,12 kg în grup control (C), cu modificări statistice semnificative (F=11,12, p<0,006), circumferinţa abdominală 94,3±4,32 cm (DZ) vs. 81,51±0,21 cm (C) (F=11,98, p<0,003), raportul abdomen/coapsă 1,23±1,5 (DZ) vs. 0,85±0,35 (C) (F=5,46, p<0,0415) şi indicele de masă

TABELUL I

Valorile bioumorale ale celor două loturi

Parametru	**DZ tip 2**	**Control**
FCDB	16,20±6,57	20,42±8,21**
30/15	1,22±0,15	1,32±0,18*
VR	1,47±0,11	1,57±0,14***
ΔTA sis	+2,5±0,4	+6,51±0,6**
ΔT A diast	10,45±9,78	14,32±4,6**

corporală 30,02±2,79 Kg/m^2 (DZ) vs. 26,54 ±6,43 Kg/m^2 (C) (F=21,09, p< 0,0002) au prezentat modificări cu semnificaţie statistică.

Explorarea biochimică a arătat că nivelul glicemic, hemoglobina glicozilată (HbA1c), colesterolul şi fracţiile sale, trigliceridele, acidul uric au avut valori mult mai mari, faţă de grupul de control (tab. I). Valorile creatininei, ureei nu au prezentat modificări faţă de grupul de control.

Mediile rezultatelor obţinute la testele reflexe cardiovasculare (FCDB, 30/15, VR, ΔTAsistolică, ΔTA diastolică) pentru diabetici sunt semnificativ statistic mai mici faţă de mediile lotului martor (tab. II).

În urma acestor teste 24 diabetici (36,92%) au fost diagnosticaţi cu CAN.

Din cele 30 femei cu DZ tip 2, 13 (43,3%) au fost diagnosticate cu CAN, iar din acestea 9 (69,2%) prezentau o formă uşoară, 3 (23,07%) aveau formă medie, iar formă severă a fost întâlnită la o singură femeie diabetică (7,69%).

Din cei 35 bărbaţi, 11 (31,42%) au fost diagnosticaţi cu CAN, din care 7 (63,6%) au avut formă uşoară, 4 (36,3%) au prezentat formă medie şi nici unul nu a fost diagnosticat cu formă severă (tab. III).

Valorile obţinute la testele reflexe cardiovasculare ale pacienţilor diabetici au fost analizate separat în funcţie de prezenţa sau absenţa CAN (tabelul IV). Mediile rezultatelor obţinute la testele reflexe cardiovasculare pentru FCDB, VR, la diabeticii cu CAN sunt semnificativ statistic mai mici faţă de diabeticii fără CAN. Media ΔTA sistolică a arătat o scădere semnificativă (p<0,001) a valorilor tensionale sistolice la diabeticii cu CAN faţă de cei fără CAN.

Înregistrarea electrocardiografică a pacienţilor cu DZ şi a grupului de control evidenţiază alungirea intervalului QT în DZ: 406±30,16 ms vs. C-392,35±22,4 ms (F= 5,1, p=0,02) şi QTc în DZ–433,89±30,37 ms vs. C–421,2±24,6 ms (F=4,9, p=0,03). Compararea ECG între diabetici demonstrează neta alungire a QTc (F=7,54, p=0,001) la diabeticii cu CAN – 442,4±32,69 ms comparativ cu cei fără – 424,48±23,45 ms.

Analiza QTc în funcţie de scorul obţinut la testele reflexe cardiovasculare, arată că cele mai mari valori ale QTc s-au întâlnit la pacienţii cu scor CAN mai mare de 4 (QTc în: CAN forma uşoară – 427,6 ± 21,7 ms, forma medie – 446,2±35,8 ms, forma severă – 452,5 ms).

Testele de neuroelectrodiagnostic aplicate (determinarea vitezei de conducere nervoasă senzitivă în nervul median şi a vitezelor de conducere motorie a nervilor median, sciatic popliteu extern, sciatic popliteu intern) au permis diagnosticarea prezenţei sau absenţei neuropatiei periferice la diabetici. Examenul electroneurografic a depistat prezenţa neuropatiei periferice la 11 diabetici (16,92%), 9 (81,8%) au fost diagnosticaţi cu neuropatie periferică senzitivă şi 2 (18,1%) cu neuropatie senzitivo-motorie diabetică. Toţi cei 11 diabetici cu polineuropatie periferică au fost diagnosticaţi şi cu CAN.

Rezultatele testului de corelaţie Pearson, pentru un interval de confidenţă de 95% indică o corelaţie semnificativă inversă între

TABELUL II

Rezultatele testelor reflexe cardiovasculare

Parametru	**DZ tip 2**	**Control**
FCDB	16,20±6,57	20,42±8,21**
30/15	1,22±0,15	1,32±0,18*
VR	1,47±0,11	1,57±0,14***
ΔTA sis	+2,5±0,4	+6,51±0,6**
ΔT A diast	10,45±9,78	14,32±4,6**

Notă: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001.

TABELUL III

Numărul de cazuri cu şi fără CAN

Parametru	**Bărbaţi cu DZ 2 (n=35)**		**Femei cu DZ 2 (n=30)**	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
Fără CAN	24	68,57	17	56,6
Cu CAN	11	31,42	13	43,3
Gradul de severitate				
• Uşoară (scor 2-3)	7	63,6	9	69,2
• Medie (scor 4 -6)	4	36,3	3	23,07
• Severă (scor 7-10)	0	0	1	7,69

valorile FCDB şi IMC (p<0.001, 95%CI).

FCDB, VR se corelează cu vârsta (r = -0,53, p=0.05) şi (r = -0,42, p=0.01).

FCDB, VR se corelează negativ cu durata de evoluţie a DZ (r = -0,63, p=0.002) şi (r = -0,35, p=0.017). TA sistolică se corelează negativ cu testul 30/15 (r = -0,75, p<0.001).

36,92% din diabeticii investigaţi prezintă CAN, iar gradul de severitate CAN se corelează cu durata de evoluţie a DZ (p= 0,03) şi este mai gravă la cei la care neuropatia autonomă se asociază cu neuropatia periferică (p=0,0001).

QTc se corelează cu scorul de severitate CAN (r=0,75 ; p<0.001).

S-a observat că CAN a fost mai frecventă la diabeticii cu IMC >30 Kg/m^2 cu p=0,032. Viteza de conducere senzitivă a nervului median s-a corelat negativ cu QTc (p<0,001).

DISCUŢII

Recunoaşterea neuropatiei vegetative diabetice este necesară datorită contribuţiei sale importante în morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară (6,7).

Diagnosticul de certitudine pentru CAN se bazează pe efectuarea testelor funcţiei vegetative cardiovasculare. Metoda testelor Ewing permite screening-ul clinic al neuropatiei autonome cardiace diabetice începând cu stadiul asimptomatic, stabilirea tipurilor de afectare, gradarea severităţii şi urmărirea evoluţiei (3,6). Aceste teste cardiovasculare reprezintă o modalitate de diagnostic simplă, neinvazivă, uşor de efectuat şi necostisitoare.

În stadiul asimptomatic al CAN, anomaliile funcţiei parasimpatice predomină faţă de cele simpatice. Apariţia neuropatiei vegetative parasimpatice poate fi independentă de neuropatia somatică periferică şi premergătoare acesteia. Expresia clinică a CAN este concomitentă cu leziunea simpatică, care determină hipotensiune ortostatică şi aceasta corespunde stadiului tardiv în evoluţia neuropatiei vegetative (3).

În producerea tulburărilor de ritm ven-

TABELUL IV

Rezultatele testelor reflexe cardiovasculare în funcţie de prezenţa sau absenţa CAN

Parametru	**DZ fără CAN**	**DZ cu CAN**
FCDB	14,8±1,6	9,21±1,3 **
30/15	1,18±0,12	1,16±0,04
VR	1,3±0,4	1,1±0,05**
ΔTA sistolică	+2,2±0,4	-5,31±1***
ΔT A diastolică	10,15±8,12	9,02±1,4

* p< 0,05** p<0,01, *** p<0,001

triculare un rol important îl are prelungirea intervalului QT, care este determinată de neomogenitatea repolarizării între diferite zone ale miocardului ventricular şi poate fi considerată ca valoare predictivă pentru evaluarea severităţii neuropatiei autonome cardiace în DZ.

CONCLUZII

Testele reflexe cardiovasculare ale diabeticilor cu CAN arată o diminuare marcată a variabilităţii frecvenţei cardiace, comparativ cu diabeticii fără CAN.

Orice diabetic cu CAN trebuie examinat pentru neuropatie somatică periferică şi invers, având în vedere că cele două afecţiuni au fost depistate simultan la un număr semnificativ de diabetici. Totuşi studiul evidenţiază că CAN debutează înaintea neuropatiei periferice şi ar putea fi folosită ca marker al prognosticului complicaţiilor microangiopatice.

Lungimea intervalului QT, corectat în funcţie de frecvenţa cardiacă (QTc) este corelată direct cu severitatea neuropatiei autonome cardiace diabetice.

BIBLIOGRAFIE

1. Moţa M. *Microangiopatia diabetică*. Bucureşti : Ed. Didactică şi Pedagogică, 2003.
2. Ewing DJ, Clark BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1982 ; 285 : 916-918.
3. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests : 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985 ; 8 : 491-498.
4. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; 64 (4) : 751-754.
5. Bellavere F, Ferri M, Quarini L et al. Prolongation of QT period in diabetic autonomic neuropathy. A possible role in sudden cardiac death. *Br Heart J* 1988 ; 59 : 379-383.
6. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007 ; 115 : 387.
7. Vinik IA, Maser RE, Mitchell BD, Freman R : Diabetic autonomic neuropathy ; Technical review. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1553-1579.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

BIOINGINERIE MEDICALĂ **TEHNICI ŞI METODE**

MĂRIREA EFICIENŢEI PERTRACŢIEI FACILITATE SINERGETICE A ACIDULUI P-AMINOBENZOIC PRIN CREŞTEREA VITEZEI DE REEXTRACŢIE DIN MEMBRANA LICHIDĂ

Lenuţa Kloetzer[1], Anca-Irina Galaction[2], D. Caşcaval[1]
Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" Iaşi
Facultatea de Inginerie Chimică şi Protecţia Mediului
1. Departamentul de Inginerie organică şi biochimică
Universitatea de Medicina şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
2. Catedra de Tehnologie Protetică şi Biotehnologii

IMPROVEMENT OF THE EFFICIENCY OF SINERGETIC FACILITATED PERTRACTION OF P-AMINOBENZOIC ACID BY INCREASING THE REEXTRACTION RATE FROM THE LIQUID MEMBRANE (Abstract): The studies on facilitated pertraction of PABA with Amberlite LA-2 and 1-octanol as phase modifier indicated the increase of the process efficiency and, implicitly, of the transport capacity of the liquid membrane by adding KOH in the stripping phase. Thus, the use of KOH led to the diminution of the kinetic resistance of the reextraction process, with positive effects on the acid final mass flow and permeability factor. Compared to the similar pertraction systems containing NaOH in the stripping phase and in direct correlation with the pertraction parameters (pH-gradient between the feed and stripping phases, carrier and alchohol concentrations inside the liquid membrane), the final mass flow can be accelerated for about 1.9 times, and the permeability through liquid membrane can be enhanced for about 1.5 times in presence of KOH. **Key words**: P-AMINOBENZOIC ACID, AMBERLITE LA-2, CARRIER, PERTRACTION

Pertracţia, respectiv extracţia şi transportul prin membrane lichide, este o tehnică relativ nouă de separare, al cărui principiu constă în transferul solutului între două faze apoase între care există o diferenţă de proprietate (în general, de pH), prin intermediul unui strat de solvent organic, de diferite grosimi, interpus între soluţiile apoase (1,2). În situaţia în care în transportul solutului intervine un agent purtător, adăugat în membrana lichidă, procedeul poartă denumirea de *pertracţie facilitată* (3,4). Obţinerea unei membrane lichide se poate realiza prin emulsionare (însă stabilitatea unui astfel de sistem de separare este redusă), prin înglobarea solventului în porii unei matrice polimere hidrofobe, sau cu ajutorul unor echipamente de construcţie specială, care permit separarea şi menţinerea celor trei faze, fără să fie necesara adăugarea unor compuşi tensioactivi, ca în cazurile anterioare (*membrane lichide libere*) (1,2,4).

Comparativ cu tehnicile clasice de extracţie lichid-lichid, utilizarea membranelor lichide reduce pierderile de solvent în timpul separării, datorită reunirii extracţiei cu reextracţia, necesită folosirea unor cantităţi reduse de solvent, acesta fiind continuu regenerat şi, foarte important, oferă posibilitatea transportului unui solut împotriva gradientului său de concentraţie, atât timp cât între cele două faze apoase se menţine diferenţa de proprietate (1,2,5). De aceea, această tehnică reprezintă, în numeroase cazuri, o alternativă avantajoasă la procedeele curente de separare ale unor compuşi de sinteză sau biosinteză.

În afara condiţiilor de operare, ale proprietăţilor fizice şi chimice ale membranei lichide, ale caracteristicilor solutului şi ale agentului purtător, performanţa separării prin pertracţie facilitată este controlată de vitezele proceselor de extracţie dinspre faza apoasă iniţială şi de reextracţie în faza apoasă finală. Dacă în condiţiile selectării unui anumit agent purtător, viteza extracţiei solutului în membrana lichidă este limitată de condiţiile de operare impuse de aceasta, viteza reextracţiei solutului din membrana lichidă poate fi accelerată prin alegerea unui agent de reextracţie fie din categoria compuşilor poli-ionici, fie din clasa celor cu aciditate sau bazicitate ridicată.

Studiile anterioare referitoare la pertracţia facilitată sinergetică a acidului p-aminobenzoic (PABA) cu Amberlite LA-2 în prezenţa 1-octanolului cu rol de modificator de fază au evidenţiat faptul că fluxurile masice prin cele două interfeţe au crescut semnificativ, comparativ cu absenţa 1-octanolului din membrana lichidă (6,7). Insă, capacitatea de transport a membranei lichide a fost afectată de adăugarea modificatorului de fază, datorită valorile semnificativ mai mici ale fluxului masic final al PABA în raport cu cel iniţial (7).

Din acest motiv, studiile prezentate în lucrare şi-au propus analiza posibilităţii de eficientizare a transportului prin membrana lichidă prin accelerarea fluxului masic final al acidului. In acest scop, se va utiliza un agent de reextracţie cu bazicitate superioară, în condiţiile menţinerii parametrilor de operare a celulei de pertracţie la valorile experimentate anterior (7).

MATERIAL ŞI METODĂ

Cercetările experimentale s-au efectuat folosindu-se instalaţia de pertracţie care permite obţinerea şi menţinerea cu usurinţă a stratului de solvent între cele două soluţii apoase (membrană lichidă liberă) (4,6). Elementul central al instalaţiei îl reprezintă celula de pertracţie în formă de U, al cărei diametru interior este de 45 mm şi volum total de 450 mL (volumul fiecărei faze este de 150 mL). Experimentele au fost realizate în sistem continuu, soluţiile apoase fiind alimentate separat cu un debit volumic de 2,1 L/h.

Membrana lichidă a fost alcătuită din diclormetan în care a fost dizolvat agentul purtător Amberlite LA-2, concentraţia sa variind între 0 şi 80 g/L. În membrana lichidă a fost adăugat 1-octanol, cu rol de modificator de fază, fracţia sa volumică fiind cuprinsă între 0,05 şi 0,20. Faza apoasă iniţială a constat dintr-o soluţie de 5 g/L PABA, având pH-ul in intervalul 2-7. Faza apoasă finală a constat din soluţii de hidroxid de sodiu sau de potasiu, cu valori ale pH-ului cuprinse între 8 şi 12. Corectarea valorii pH-ului celor două faze apoase la valorile prestabilite s-a efectuat cu soluţii 3% H_2SO_4, respectiv 3% NaOH sau KOH, pe baza indicaţiilor unui pH-metru digitalic de tip HI 213 (Hanna Instruments).

Evoluţia procesului s-a urmărit prin intermediul fluxurilor masice iniţiale, n_i, şi finale, n_f, ale acidului şi al factorului de permeabilitate prin membrana lichidă, P (4,6). Cu ajutorul acestor acestor mărimi s-au calculat factorii F_N şi F_P, care descriu efectul adăugării 1-octanolului asupra fluxurilor masice şi permeabilităţii prin membrană (7). Fluxurile masice ale PABA, respectiv factorul de permeabilitate, s-au calculat prin dozarea concentraţiei acestui compus din soluţia iniţială şi din rafinat şi efectuarea bilanţului de masă în sistemul de pertracţie. Dozarea s-a realizat prin metoda spectrofotometrică, prin citirea absorbţiei soluţiei iniţiale şi a celei finale la 267 nm (8).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Extracţia şi transportul prin membrane lichide sunt influenţate semnificativ de gradientul de pH dintre fazele apoase, precum şi de concentraţia agentului purtător în membrana lichidă. In cazul separării PABA, influenţa gradientului de pH este amplificată de ionizarea-protonarea acestui compus în cele două soluţii apoase şi controlează eficienţa extracţiei-reextracţiei, precum şi viteza de transport prin membrana lichidă.

Indiferent de natura agentului purtător, extracţia reactivă a PABA la interfaţa de separare dintre faza apoasă iniţială şi membrana lichidă se bazează pe formarea unui compus puternic hidrofob, a cărui structură depinde de extractantul utilizat (6). În cazul în care agentul purtător este Amberlite LA-2, în extracţie este implicată gruparea –COOH a solutului, procesul decurgând prin intermediul interacţiunilor interfaciale dintre cei doi componenţi, interacţiuni de tipul legăturilor de hidrogen, dacă acidul este nedisociat în faza apoasă, sau ionice, în cazul disocierii acidului. Conform studiilor anterioare, mecanismul prin care se desfăşoară extracţia în membrana lichidă poate fi redat prin intermediul reacţiei (A reprezintă Amberlite LA-2) (6) :

$$H_2N\text{-}C_6H_4\text{-}COOH_{(aq)} + A_{(o)} \rightleftarrows H_2N\text{-}C_6H_4\text{-}COOH.A_{(o)}$$

Adăugarea 1-octanolului în membrana lichidă determină creşterea de circa 3 ori a fluxurilor masice, iniţial şi final, ale acidului (7), însă acest efect trebuie corelat cu concentraţiile Amberlite LA-2 şi 1-octanolului în faza organică, precum şi cu valorile pH-ului fazei apoase iniţială şi finală (fig. 1).

În condiţiile în care reextracţia s-a realizat cu NaOH, din figura 1 se observă că factorul de permeabilitate se reduce în prezenţa modificatorului de fază, ceea ce sugerează diminuarea capacităţii de transport a membranei lichide şi acumularea PABA în această fază. Din acest motiv, s-a investigat reextracţia acidului din membrană cu KOH. Efectul acestui agent de reextracţie asupra capacităţii de transport a membranei este descris prin intermediul coeficienţilor de amplificare Q_N şi Q_P, definiţi ca raportul dintre fluxurile masice, respectiv dintre factorii de permeabilitate, pentru reextracţia PABA în faza apoasă finală cu KOH şi cu NaOH.

Din figura 2 se constată că utilizarea KOH în etapa de reextracţie manifestă un efect favorabil asupra pertracţiei, valorile coeficienţilor Q_N şi Q_P fiind supraunitare indiferent de parametrul de raportare (fig. 2).

Cel mai important efect al modificării

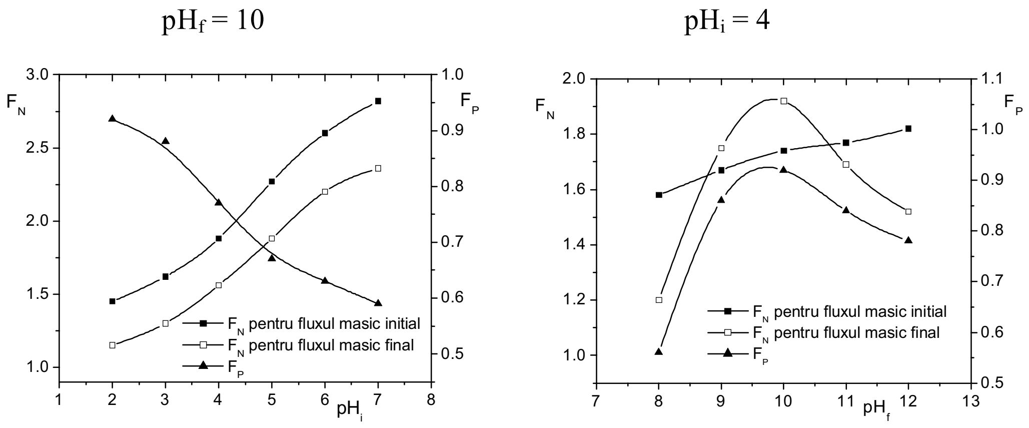


Fig. 1. Influenţa valorii pH-ului fazei apoase iniţiale, pH_i, şi a pH-ului fazei apoase finale, pH_f, asupra factorilor F_N şi F_P, în cazul reextracţiei cu NaOH (concentraţia Amberlite LA-2 : 40 g/l, concentraţia 1-octanol : 10% vol.)

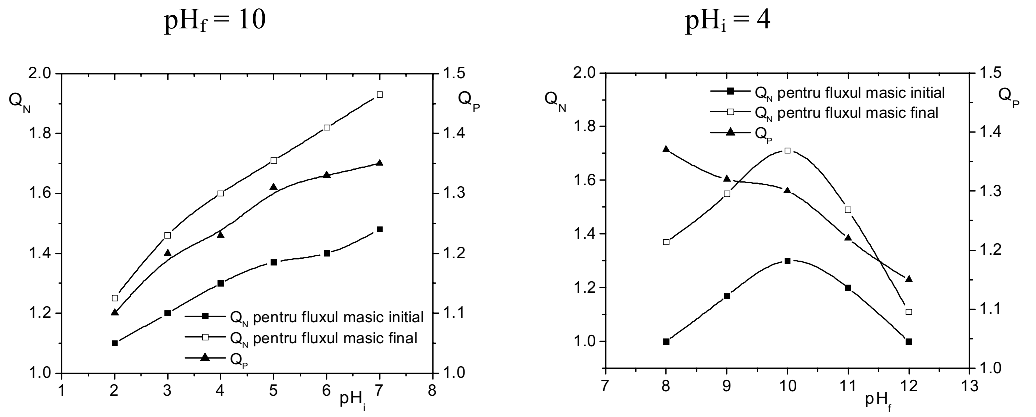


Fig. 2. Influenţa valorii pH-ului fazei apoase iniţiale, pH_i, şi a pH-ului fazei apoase finale, pH_f, asupra factorilor Q_N şi Q_P (concentraţia Amberlite LA-2 : 40 g/l, concentraţia 1-octanol : 10% vol.)

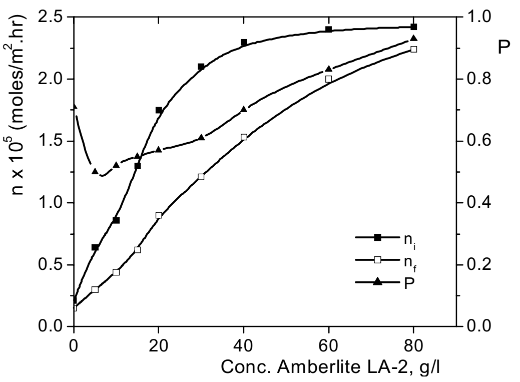


Fig. 3. Influenţa valorii concentraţiei Amberlite LA-2 asupra fluxurilor masice şi a factorului de permeabilitate, în cazul reextracţiei cu KOH (pH_i=4, pH_f= 10, concentraţia 1-octanol : 10% vol.)

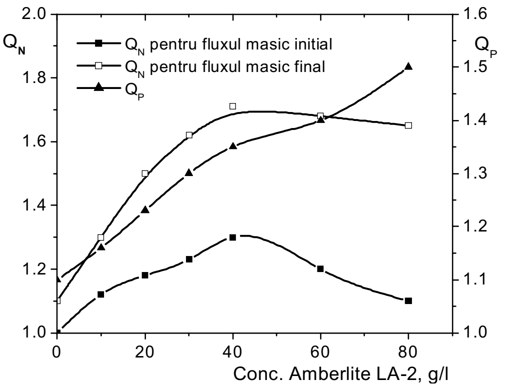


Fig. 4. Influenţa valorii concentraţiei Amberlite LA-2 asupra factorilor Q_N şi Q_P (pH_i=4, pH_f= 10, concentraţia 1-octanol : 10% vol.)

agentului de reextracţie se înregistrează în cazul fluxului masic final al PABA şi, implicit, asupra factorului de permeabilitate al acestui acid. Astfel, în prezenţa KOH, fluxul masic final a crescut cu până la 90%, iar factorul de permeabilitate cu până la 40%, comparativ cu o creştere de maxim 30% a fluxului masic iniţial. Influenţa pozitivă a KOH se poate explica prin reactivitatea superioară a potasiului, comparativ cu sodiul, care induce accelerarea vitezei de reextracţie a acidului şi, în consecinţă, mărirea fluxului masic final şi a capacităţii de transport a membranei lichide.

Analiza influenţei pH-ului fazei apoase finale a indicat faptul ca valorile ambilor coeficienţi Q_N ating un maxim corespunzător pH_f= 10, reducându-se apoi, evoluţie ce sugerează faptul că alcalinitatea ridicată a soluţiei de reextracţie compensează parţial reactivitatea mai redusă a sodiului. Din acelaşi motiv, Q_P scade continuu odată cu creşterea pH_f, menţinându-se, însă, la valori supraunitare pe întreg domeniul de valori experimentate ale pH-ului fazei apoase finale.

Pentru ambii agenţi de reextracţie studiaţi, creşterea concentraţiei agentului purtător în membrana lichidă induce creşterea fluxurilor masice, iniţial şi final, ale acidului, ca rezultat al creşterii concentraţiei unuia dintre participanţii la cele două reacţii interfaciale (a agentului purtător, în cazul extracţiei, respectiv a complexului acid-agent purtător, în etapa de reextracţie) (fig. 3).

Valorile obţinute pentru fluxul masic iniţial al PABA în sistemul de pertracţie care utilizează NaOH sunt comparabile cu cele înregistrate pentru situaţia folosirii KOH. In schimb, efectul pozitiv al concentraţiei Amberlite LA-2 asupra fluxului masic final este amplificat prin utilizarea KOH în etapa de reextracţie, din considerentele menţionate anterior.

O evoluţie particulară similară o prezintă factorii de permeabilitate, indiferent de agentul de reextracţie studiat. Conform figurii 3, acest parametru scade iniţial până la o valoare minimă, corespunzătoare unei concentraţii de 5 g/L Amberlite LA-2, crescând, apoi, continuu, cu concentraţia agentului purtător în membrana lichidă. Această variaţie este rezultatul modificării vitezei relative a reacţiilor chimice care se produc la cele două interfeţe de contact dintre solvent şi soluţiile apoase. Astfel, în absenţa Amberlite LA-2, extracţia şi transportul PABA decurg numai prin intermediul proceselor fizice de solubilizare şi difuziune, etapele limitative ale procesului global fiind de natură difuzională. Adăugarea agentului purtător conduce la modificarea mecanismului extracţiei, separarea bazându-se pe reacţia chimică interfacială dintre solut şi Amberlite LA-2, cu formarea compusului hidrofob.

În cazul extracţiei fizice, numai cu diclormetan, reextracţia se realizează prin reacţia chimică dintre acidul liber, existent în solvent, şi hidroxidul de sodiu/potasiu din soluţia apoasă finală. Dacă acidul a fost extras reactiv, acesta va participa la reacţia cu hidroxidul respectiv sub formă de combinaţie cu agentul purtător, ceea ce conduce la diminuarea vitezei de reextracţie comparativ cu situaţia anterioară. In consecinţă, datorită reacţiilor chimice interfaciale, apare o rezistenţă suplimentară la procesul global de pertracţie, de natură cinetică. Din acest motiv, deşi formarea compusului PABA-Amberlite LA-2 măreşte gradul de extracţie al acidului, viteza de reextracţie scade, iar fluxul masic specific total va creşte mai lent cu concentraţia agentului purtător, factorul de permeabilitate având, iniţial, o valoare inferioară celei corespunzătoare extracţiei fizice.

Prin utilizarea KOH se reduce rezistenţa de natură cinetică, crescând, astfel, viteza procesului de reextracţie din membrana lichidă, ceea ce conduce la o valoare minimă a factorului de permeabilitate mai puţin evidentă decât în sistemele care conţin NaOH în faza apoasă finală.

Aceste influenţe se regăsesc în valorile coeficienţilor Q_N şi Q_P, care sunt mai mari decât 1, pentru întreg domeniu considerat de concentraţii ale Amberlite LA-2 (fig. 4). In acest caz, atingerea valorilor maxime ale coeficienţilor Q_N sunt rezultatul depăşirii capacităţii optime de transport a membranei lichide, datorită acumulării tot mai importante a complexului PABA-Amberlite LA-2 în această fază, pe măsura creşterii concentraţiei agentului purtător.

Astfel, prin variaţia concentraţiei agentului purtător de la 5 la 80 g/L, coeficienţii de amplificare Q_N au crescut de 1,3-1,8 ori, cea mai importantă creştere fiind corespunzătoare fluxurilor masice finale, iar coeficientul Q_P de până la 1,5 ori.

CONCLUZII

Studiul pertracţiei facilitate a PABA cu Amberlite LA-2 în prezenţa 1-octanolului cu rol de modificator de fază, a indicat posibilitatea creşterii eficienţei procesului şi, implicit, a capacităţii de transport a membranei lichide prin utilizarea KOH în faza apoasă finală. Astfel, prin folosirea acestuia, a fost diminuată rezistenţa de natură cinetică a reacţiei interfaciale de reextracţie a solutului din membrana lichidă, cu efecte pozitive în special asupra fluxului masic final şi al factorului de permeabilitate. In funcţie de condiţiile de operare (gradientul de pH dintre fazele apoase, concentraţia agentului purtător, concentraţia modificatorului de fază), în prezenţa KOH, fluxul masic final poate fi accelerat de 1,9 ori, iar permeabilitatea prin membrana lichidă, descrisă de factorul de permeabilitate, poate fi îmbunătăţită de circa 1,5 ori, comparativ cu sistemele similare de pertracţie care folosesc NaOH.

Experimentele au fost realizate în cadrul grantului ID 317/2007, finanţat de UEFISCSU - CNCSIS

BIBLIOGRAFIE

1. Noble RD, Stern SA. *Membrane Separations Technology. Principles and Applications*. London : Elsevier, 1995.
2. Belafi-Bako K, Gubicza L, Mulder M. *Integration of Membrane Processes into Bioconversions*. New York : Kluwer Academic, 2000.
3. Juang RS, Lee SH, Shiau RC. Carrier-facilitated liquid membrane extraction of penicillin G from aqueous streams. *J Membr Sci* 1998 ; 146 : 95–104.
4. Caşcaval D, Galaction AI, Oniscu C. Selective pertraction of carboxylic acids obtained by citric fermentation. *Sep Sci Technol* 2004 ; 39 : 1907-1925.
5. Itoh H, Thien MP, Hatton TA, Wang DIC. A liquid emulsion membrane process for the separation of amino acids. *Biotech Bioeng* 1990 ; 35 : 853-860.
6. Caşcaval D, Galaction AI, Turnea M. Study of the influence of solute and carrier characteristics on facilitated pertraction mechanism in pseudosteady-state conditions. *J Membr Sci* 2009 ; 328 : 228-237.
7. Kloetzer L, Galaction AI, Caşcaval D. Facilitated pertraction of p-aminobenzoic acid with Amberlite LA-2 in presence of 1-octanol. *Sep Sci Technol* 2010 ; in press.
8. Chisvert A, Izquierdo JV, Salvador A. A sequential-injection system for spectrophotometric determination of p-aminobenzoic acid in sunscreens. *Anal Bioanal Chem* 2002 ; 374 : 963-967.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2010 – vol. 114, nr. 1

DIN ISTORIA MEDICINEI IEŞENE

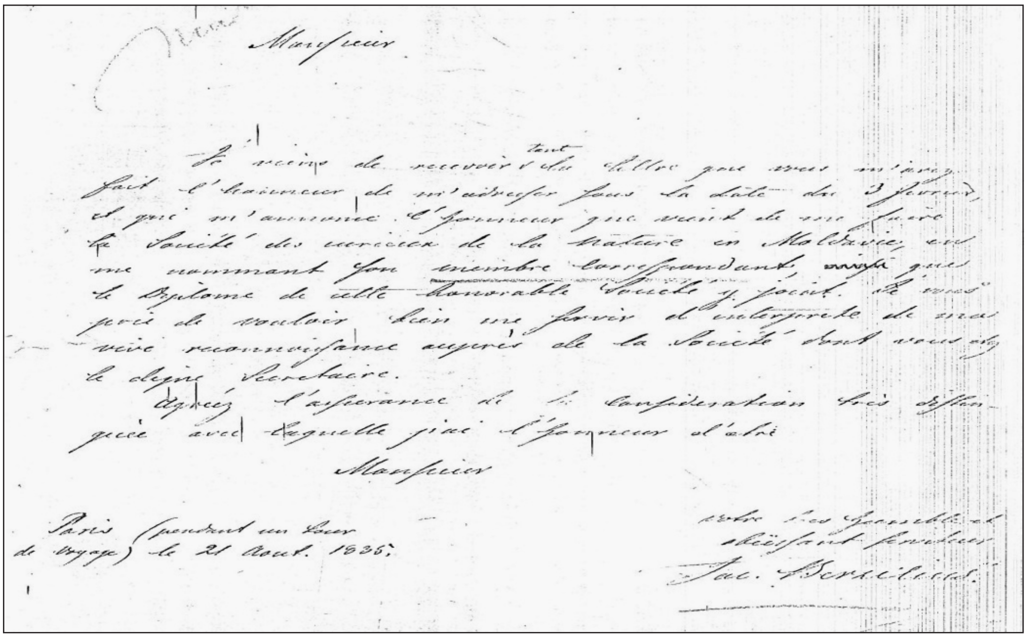
ASPECTE INEDITE ALE CORESPONDENŢEI ŞTIINŢIFICE CĂTRE SOCIETATEA DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI DIN IAŞI ÎN PERIOADA 1830-1860

E.G. Brodel[1], R. Constantinescu [2], Cristina Ionescu[2]
1. Doctorand al Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
AMD TÜV Arbeitsmedizinische Dienste GmbH Berg
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2. Disciplina de Istoria Medicinei

SOME INEDITED ISSUES OF THE SCIENTIFIC LETTERS TO THE PHYSICIANS AND NATURALISTS SOCIETY FROM IASI, DURING 1830-1860 (Abstract) : The princely Moldavian Society of Natural Sciences and Medicine in Jassy received many foreign letters from correspondent members during the period of 1830 through to 1860. Most of the letters received were from German speaking countries and were addressed to one of the most famous members of the mentioned society in Jassy, Dr. Jacob von Czihak. He was born in Aschaffenburg in Bavaria to Czech parents and was educated in German schools. He went on to the University of Heidelberg. The multiplicities of letters that arrived in Jassy and that were found in the Romanian state archive in our time make it impossible to mention in detail, in a singe article. Therefore, I have chosen only three of them to analyze now. They are the letters from Mr. Prof. J.J. Berzelius (Stockholm), Mr. Dr. P.J. Cretzschmar (Frankfurt am Main) and Mr. Prof. J.B. Wilbrand (Giessen). The full list of correspondent members to the society in Jassy can be read in the who-is-who of the scientific world of there time. The reason I have chosen to mention these letters in my article was that they were exemplary to most I found and analyzed. They helped the members of the society in Jassy to keep contact with the scientific people during the beginning of the scientific awakening of the western European world. **Key words** : DOCUMENTS, CZIHAK, CRETZSCHMAR, BERZELIUS, WILBRAND, BOTANICS

La peste un veac şi jumătate de la înfiinţarea Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi, prima societate ştiinţifică din Principatele Române, multe aspecte ce ţin de corespondenţa acesteia sunt puţin cunoscute. Majoritatea scrisorilor emise de către membrii corespondenţi ai societăţii – din străinătate – am identificat-o în Fondul „Societatea de Medici şi Naturalişti" din cadrul Direcţiei Judeţene Iaşi a Arhivelor Naţionale. Cercetarea conţinutului misivelor din perioada 1830-1860 oferă un nou unghi de vedere asupra acestei societăţi ştiinţifice şi anume acela al contactelor stabilite de către întemeietorul societăţii, doctorul Jacob Czihak cu spaţiul ştiinţific european.

Încă de la înfiinţare J. Czihak s-a ocupat exclusiv şi personal de întreţinerea legăturilor ştiinţifice cu lumea occidentală, fiind în corespondenţă cu membrii societăţii şi cu organizaţiile ştiinţifice sau instituţiile similare din afara ţării. În scrisorile membrilor corespondenţi către J. Czihak, respectiv către societate, se regăsesc informaţii cu privire la : domeniile şi temele de cercetare ale acestora ; revistele sau lucrările realizate (în parte trimise societăţii) şi regulile de publicare ; invitaţii la congrese ori simpozioane ştiinţifice ; material informativ pe diverse teme ; piesele de muzeu sau



Monsieur

Je viens de recevoir tant la lettre que vous m'avez fait l'honneur de m'adresser sous la date du 3 février, et qui m'annonce l'honneur que vient de me faire la Société des sciences de la Nature en Moldavie, en me nommant son membre correspondant, ainsi que le Diplome de cette honorable Société y joint. Je vous prie de vouloir bien me servir d'interprète de ma vive reconnaissance auprès de la Société dont vous êtes le digne Secrétaire.

Agréez l'assurance de la considération très distinguée avec laquelle j'ai l'honneur d'être

Monsieur

Paris (pendant un tour
de voyage) le 21 Aout. 1835.

votre très humble et
obéissant serviteur
Jac. Berzelius.

Fig. 1. Scrisoare trimisă de prof. J. J. Berzelius, Paris, 1835 (3)

exponatele donate Muzeului de ştiinţe naturale; date cu caracter formal, de mulţumire sau recomandare pentru acordarea certificatelor de membru sau trimiterea unor lucrări şi material ştiinţific din regiune de către societate.

Astfel, au fost trimise: o carte de zoologie, despre insecte şi o lucrare care abordează problema rupturii uterine de către Johan Eiselt din Tabor (Boemia), un material despre apele minerale din regiunea sa, din partea lui Alexandru Zavadasky din Lemberg. Doctorul Franz von Hohenwarth descrie într-una dintre scrisorile sale o grotă din Adelsberg. Franz Herbich a transmis cu una dintre scrisori o lucrare despre flora Galiţiei şi a Bucovinei. Profesorul Theodor von Fischer din St. Petersburg a însoţit una dintre scrisorile sale către societate de o lucrare privind flora montană.

În fondul documentar se află o lucrare din anul 1839 a medicului închisorii din Cernăuţi, Johann G. Sinnmayer în care este tratată vindecarea cu iodură de potasiu a unui caz de sifilis. Această lucrare a fost prezentată în cadrul întrunirii societăţii din anul 1841 ocazie cu care membrii ei au fost informaţi asupra noii metode de tratament. (1)

Societatea ştiinţifica ieşeană a prezentat interes, admiraţie şi respect din partea celor mai renumiţi oameni de ştiinţă şi a unor importante personalităţi politice de la începutul secolului al XIX-lea.

Prezentăm în facsimil o scrisoare de mulţumire pentru acordarea diplomei de membru de onoare a prof. J.J. Berzelius din Stockholm (1779-1848), personalitate marcantă şi unul dintre cei mai de seamă chimişti. (fig. 1) (2) Profesorul J.J. Berzelius este onorat pentru acordarea acestei distincţii, exprimându-şi consideraţia şi respectul faţă de societatea ştiinţifica din Moldova. Menţionăm că această scrisoare a fost trimisă din Paris, pe când expeditorul se afla într-o călătorie. (21 aug. 1835).

Un alt exemplu îl reprezintă scrisoarea din data de 1 sept. 1835 (fig. 2) a Dr. Med.

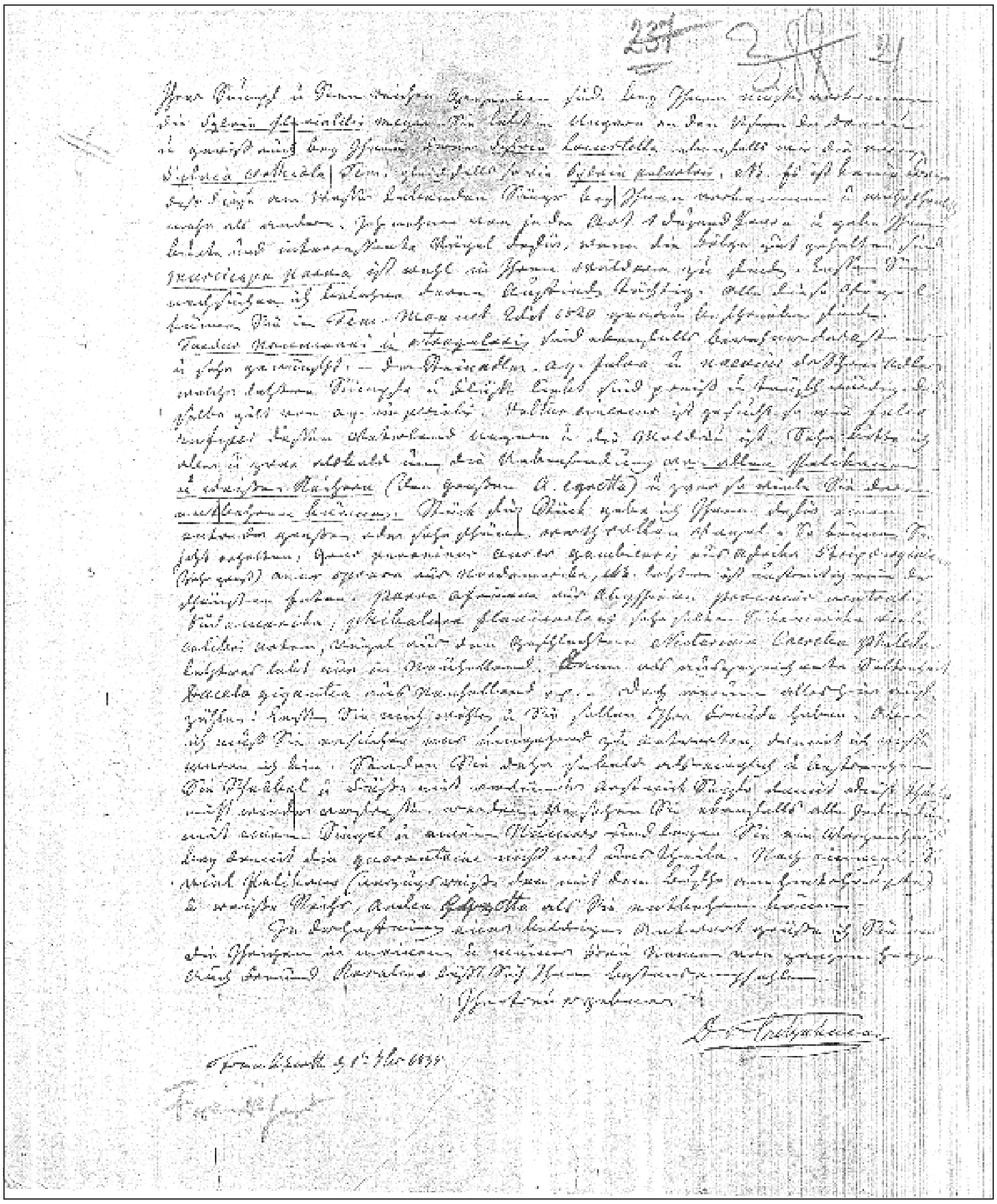
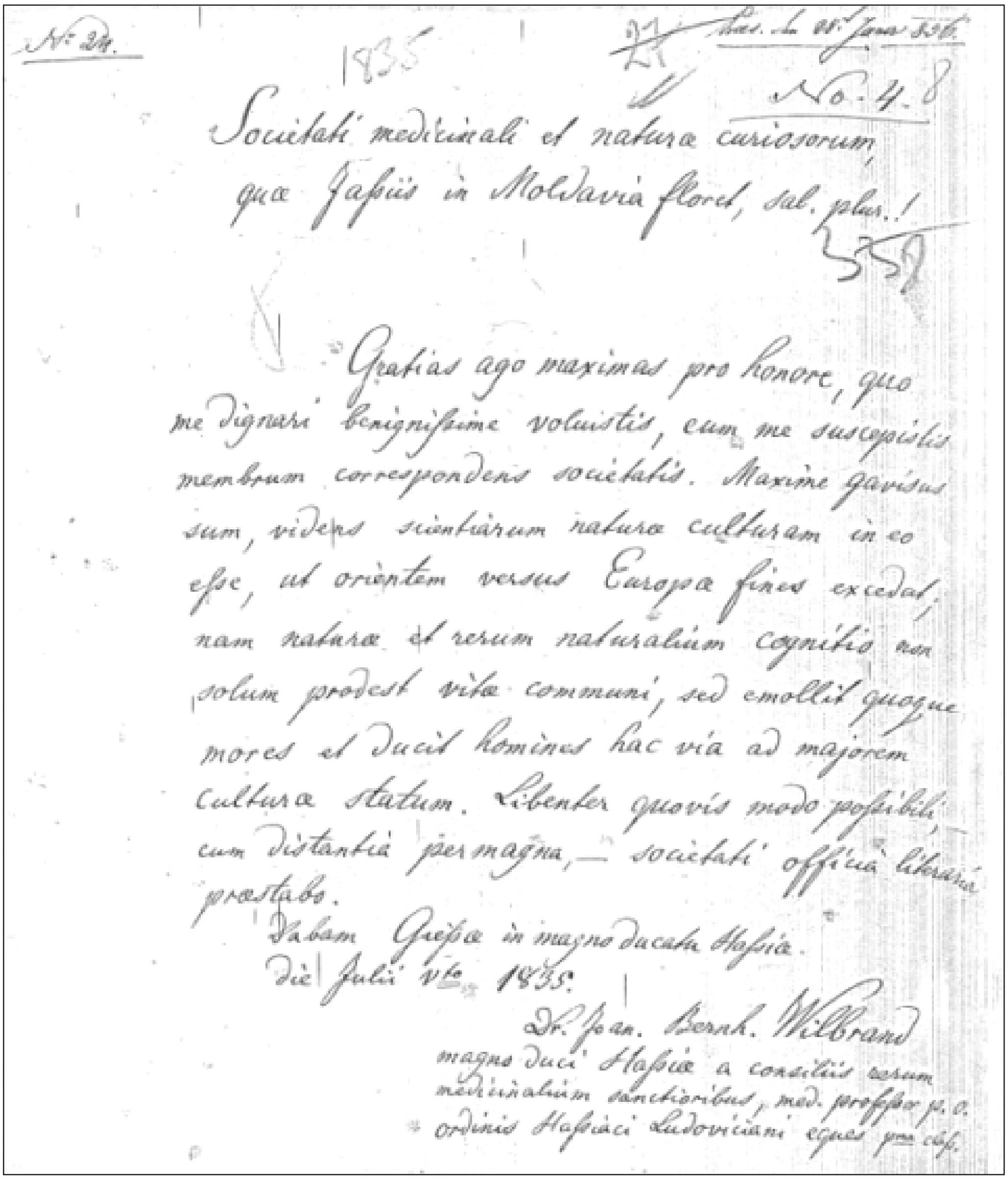


Fig. 2. Scrisoarea dr. P. J. Cretzschmar, Frankfurt pe Main, 1835 (3)

P.J. Cretzschmar, primul Director al Societăţii Ştiinţifice Senkenberg (înfiinţată la iniţiativa lui J.W. Goethe în Frankfurt pe Main, Germania), membru de onoare al Societăţii Medico-Naturaliste din Iaşi. (4) Din conţinutul acestei scrisori reiese admiraţia medicului P.J. Cretzschmar faţă de initiaţiva lui J. Czihak de a înfiinţa o societate ştiinţifică „într-o ţară mică şi îndepărtată ca Principatul Moldovei“ realizând astfel „intro-



№ 24.

1835

Rec. le 28. Juin 836.

No. 4. 8

Societati medicinali et naturæ curiosorum,
quæ Jaſsiis in Moldavia floret, sal. plur.!

359

Gratias ago maximas pro honore, quo
me dignari benigniſsime voluistis, cum me suscepistis
membrum correspondens societatis. Maxime gavisus
sum, videns scientiarum naturæ culturam in eo
eſse, ut orientem versus Europæ fines excedat,
nam naturæ et rerum naturalium cognitio non
solum prodest vitæ communi, sed emollit quoque
mores et ducit homines hac via ad majorem
culturæ statum. Libenter quovis modo poſsibili,
cum distantia permagna, — societati officia literaria
præstabo.

Dabam Gieſsæ in magno ducatu Haſsiæ.
Die Julii vto 1835.

Dr. Joan. Bernh. Wilbrand
magno duci Haſsiæ a consiliis rerum
medicinalium sanctioribus, med. profeſsor p. o.
ordinis Haſsiaci Ludoviciani eques 1ma cl.

Fig. 3. Scrisoarea prof. J. B. Wilbrand, 1835 (3)

ducerea şi promovarea acestei regiuni în circuitul valorilor europene prin intermediul ştiinţelor“. De asemenea, el îşi exprimă mulţumirea pentru acordarea diplomei de membru al societăţii ieşene şi se oferă în a susţine activitatea ştiinţifică întreprinsă de aceasta.

Astfel el a propus transmiterea unui catalog al exponatelor existente în Muzeul de ştiinţe naturale din Iaşi pentru a facilita schimbul de piese sau completarea acestora cu exemplarele deţinute de către muzeul din Frankfurt pe Main. În plus el l-a informat pe J. Czihak privitor la regulile de înfiinţare şi modul de organizare a muzeelor germane. Totodată el va face cunoscută societatea ieşeană unor naturalişti sau colaboratori din străinătate. O paralelă interesantă o reprezintă influenţa similară a celor două societăţi ştiinţifice asupra întemeierii unor instituţii precum Facultatea de Medicină din Frankfurt pe Main şi cea din Iaşi datorită generării unui cadru ştiinţific propice înfiinţării acestora de către Societatea Ştiinţifică Senkenberg respectiv Societatea Medico-Naturalistă ieşeană. (5)

Pe linia continuităţii colaborărilor în plan ştiinţific se înscrie aportul şi ajutorul acordat de arhivarii Institutului Senkenberg în transliterarea şi traducerea scrisorilor dr. P.J. Cretzschmar purtate cu societatea ştiinţifică din Iaşi, existente în cadrul Direcţiei Judeţene Iaşi a Arhivelor Naţionale, una dintre ele fiind prezentată mai jos.

Într-un alt document, din vara anului 1835 şi scris în latină, naturalistul german J. B. Wilbrand (1779-1846) îşi manifesta admiraţia faţă de aportul compatriotului său J. Czihak la înfiinţarea societăţii ieşene şi faţă de implicarea sa în propagarea ştiinţelor naturale. (fig. 3) În plus, el îşi exprima recunoştinţa şi onoarea de a fi numit membru corespondent al Societăţii Medico-Naturaliste şi îşi oferea sprijinul în a colabora la realizarea de lucrări ştiinţifice. (6) În scrisorile lui J. B. Wilbrand către societate trimise între anii 1835 şi 1837 el sublinia amploarea pe care o luase curentul naturalist în Europa, care a determinat dezvoltarea ştiinţelor naturale cât şi contribuţia acestuia la progresul social.

Cooperarea ştiinţifică susţinută de către membrii Societăţii Medico-Naturaliste cu lumea ştiinţifică europeană se confirmă odată cu cercetarea corespondenţei şi a istoricului societăţii. Documentele prezentate anterior dovedesc intensitatea legăturilor ştiinţifice cu Europa în perioada de cristalizare a ştiinţelor moderne. Multitudinea scrisorilor dar şi evoluţia societăţii în funcţie de etapele istorice sau de gradul de implicare a celor care au condus-o determină ca graniţă de delimitare a studiilor şi cercetărilor noastre anul 1860, ce coincide nu întâmplător cu plecarea lui J. Czihak din ţară. (7)

J. Czihak îşi redacta personal scrisorile, folosea orice relaţie sau ocazie pentru a face cunoscută societatea ieşeană în străinătate, unde îi reprezenta strălucit interesele ; iniţia schimburi de cărţi sau exponate pentru biblioteca şi muzeul societăţii şi se preocupa de toate chestiunile financiar-administrative ale societăţii. Dr. J. Czihak a înfiinţat un muzeu de ştiinţe naturale, a elaborat primul manual de ştiinţe naturale din spaţiul românesc şi a fost profesor de ştiinţe naturale în cadrul Academiei Mihăilene.

Este de semnalat articolul său publicat în *Flora* – revistă de botanică din Regensburg (Germania) în care sunt prezentate rezultatele unei cercetări întreprinse împreună cu farmacistul român I. Szabo asupra florei Moldovei, ce demonstrează răspândirea şi progresul ştiinţelor naturale în regiune prin intermediul Societăţii Medico-Naturaliste. (8)

Revista *Flora* reprezintă cea mai veche publicaţie de botanică din lume, primul ei număr fiind publicat în 1802 sub numele de *Botanische Zeitung* („Jurnal de botanică“) până în 1808, apariţia ei fiind reluată în anul 1818 sub titlul *Flora*, prin contribuţia Societăţii Regale de botanică din Regensburg. (9)

Articolul intitulat „Heil–und Nahrungsmittel, Farbstoffe, Nutz–und Hausgeräthe, welche die Ost–Romanen, Moldauer und Wallachen aus dem Pflanzenreiche gewinnen” (10) este rezultatul unor cercetări, care au durat câţiva ani, făcute de farmacistul I. Szabo în strânsă colaborare cu medicul german J. Czihak, lucru menţionat chiar de la începutul studiului care a fost publicat în mai multe numere ale revistei *Flora* din anul 1863 (10, 12 şi 14-20 ; 71 pag). (11)

Acest amplu studiu s-a consacrat analizei a peste 391 de plante şi ciuperci identificate pe teritoriul Moldovei acelei perioade. În structurarea şi sistematizarea plantelor a fost folosit „sistemul Linne“ denumit după fondatorul său, naturalistul suedez Carl von Linne (1707-1778) (12), autorii atribuind fiecărei plante analizate denominaţia latină, cea germană şi respectiv română.

Publicarea rezultatelor cercetării florei Moldovei în presa germană a timpului – în cea mai veche revistă de botanică din lume – dovedeşte intensitatea cooperării româno-germane la nivel ştiinţific prin intermediul societăţii ştiinţifice ieşene precum şi capacitatea românilor de a se alinia creator prin cunoştinţele despre natură şi remediile tradiţionale la progresul medicinii şi farmaciei.

BIBLIOGRAFIE

1. Pruteanu P. *Iacob Cihac*, Bucureşti : Editura Ştiinţifică, 1966, 81.
2. Chalmers A.R., Szabadvàry F., *Jöns Jacob Berzelius (1779-1848) and analytical chemistry*, „Talanta”, vol. 27 (12), p. 1029-36.
3. ** * * Fondul „Societatea de Medici şi Naturalişti”*, Direcţia Judeţeană Iaşi a Arhivelor Naţionale.
4. *Neue Deutsche Biographie*, Bd.3, 1952, 411 f.
5. Brodel G. Erwin, Ionescu Cristina, Relaţiile Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi cu lumea ştiinţifică europeană în primele decenii de activitate. *Rev Med Chir* 2007 ; 111 (4) : 1097.
6. Maas C. *Johan Bernhard Wilbrand (1779-1846) : Herausragender Vertreter der romantische Naturlehre in Giessen*, Wilhelm Schmitz Verlag, 1994, 103.
7. Bogdan NA. *Societatea Medico-Naturalistă şi Muzeul Istorico-Natural din Iaşi 1830-1919. Documente, scripte şi amintiri*, Tipografia Naţională, Iaşi, 1919, p. 107.
8. Feier V, Teodorescu Brânzeu D, Feier L. Relaţiile medicale moldavo-bănăţene în secolele XIX şi XX. *Rev Med Chir* 2007 ; 111 (3) : 784.
9. Bresinsky A. Die Regensburgische Botanische Gesellschaft und die Wurzeln ihres Entstehens im 18. Jahrhundert, *Schriften der Universität Regensburg,* 1981 ; 4 : 101-130.
10. Czihak J, Szabo J. Heil – und Nahrungsmittel, Farbstoffe, Nutz – und Hausgeräthe, welche die Ost – Romanen, Moldauer und Wallachen aus dem Pflanzenreiche gewinnen, Regensburg *Flora* 1863 ; 10 : 151.
11. Brodel E, Schweizer C. *Die Bedeutung und das Wirken von Jakob von Czihák (1800-1887) im Fürstentum Moldau*, „Mensch-Wissenschaft-Magie“, Viena : Ed. Erasmus, 2010 : 83-93.
12. http : //www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/d01/linne.htm.

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Revista Medico-Chirurgicală a Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi publică articole originale (de cercetare fundamentală şi clinică), articole tip trecere în revistă (review) şi actualităţi (update), articole tip prezentare de caz, note clinice şi experimentale, recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe. Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat.

Pentru **articolele originale** conţinutul trebuie structurat în următoarele secţiuni : INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, MULŢUMIRI, BIBLIOGRAFIE.

Secţiunea Introducere (i) oferă suportul de informaţii care susţine, în baza literaturii de specialitate, subiectul vizat şi (ii) indică scopul pentru care a fost realizată cercetarea, subliniind elementele de noutate prin care se individualizează aceasta.

Secţiunea Material şi metodă include date precise, reproductibile şi verificabile, asupra materialul studiat, elementelor testate şi criteriilor de evaluare.

Secţiunea Rezultate prezintă, concis, datele obţinute (inclusiv sub formă de tabel sau figuri). În raport de scopul urmărit, acolo unde este cazul, rezultatele sunt validate printr-o prelucrare statistică adecvată. Textul acestei secţiuni va fi scris utilizând timpul trecut.

Secţiunea Discuţii urmăreşte interpretarea rezultatelor obţinute în cercetarea realizată, semnificaţia lor ştiinţifică fiind analizată în raport cu lucrările altor autori dedicate aceluiaşi subiect şi raportate în fluxul principal de publicaţii.

Secţiunea Concluzii subliniază aportul adus de cercetare în progresul cunoştinţelor în domeniu.

Secţiunea Mulţumiri include numele unor instituţii, organizaţii sau persoale care au contribuit decisiv în realizarea studiului.

Articole tip **trecere în revistă** (review) şi **actualităţi** (update) asupra unor subiecte de interes sunt în principal solicitate de editori, fiind însă luate în considerare, în sistem de peer-review, şi cele primite de la autori.

Pentru articolele tip **prezentare de caz**, conţinutul trebuie structurat în următoarele secţiuni : INTRODUCERE, PREZENTAREA CAZULUI, DISCUŢII.

PREGĂTIREA MANUSCRISULUI

Pregătirea manuscrisului se va face în conformitate cu instrucţiunile publicate în : Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (1994) *Lancet* 1996 ; 348 ; V2 ; 1-4.

Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos.

Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Materialele nu vor depăşi : articole originale - 6 pagini/2500 cuvinte ; articole tip trecere în revistă (review) şi actualităţi (update) - 8 pagini/3500 cuvinte ; articole tip prezentare de caz - 4 pagini/1700 cuvinte ; note clinice şi experimentale - 3 pagini/1300 cuvinte ; recenzii, articole tip scrisoare către editor, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice - o pagină/450 cuvinte. Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Titlul şi autorii

Titlul trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Titlul se va scrie cu litere de rând. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, prenumele precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Afilierea va cuprinde instituţia (Universitate şi Facultate/Spital) şi compartimentul (Departament/Disciplină/Secţie) pentru fiecare autor. Autorii sunt obligaţi să menţioneze autorul desemnat pentru corespondenţă, cu datele de contact (e-mail şi telefon).

Rezumatul

Rezumatul va conține:	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageți elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea materialului și metodelor utilizate (concis și clar)	În rezumat **NU** vor fi incluse: * tabele, figuri sau note bibliografice * informații care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 200 de cuvinte
* Rezultatele obținute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric și evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante și semnificația lor științifică	

Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule, urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

Instrucţiuni pentru autori

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are … (urmează textul scris în continuare, fără aliniate). La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), în conformitate cu INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu litere capitale.

Figurile şi tabelele trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- fotografii scanate la o rezoluţie de minim 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini. Titlul tabelului va fi poziţionat deasupra tabelului conform modelului :

TABELUL III
Date analitice comparative

Bibliografia

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text* (deci *nu în ordine alfabetică*). Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei). Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform Index Medicus.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste :

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion Channels and Disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Pentru alte situaţii se va consulta site-ul : *www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html*

TRIMITEREA MANUSCRISULUI

Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale sau trimise prin poştă pe adresa Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi, însoţite de formatul electronic, pe dischetă sau CD-Rom, menţionându-se procesorul de text folosit (de preferinţă Word).

COPYRIGHT

Acceptarea articolului pentru publicare implică asumarea transferului dreptului de proprietate intelectuală al autorilor asupra revistei. Formularul pentru copyright va fi semnat de autorul desemnat pentru corespondenţă.

ÎN ATENŢIA AUTORILOR

Deoarece este necesară contribuţia materială a autorilor la cheltuielile de editare şi tipărire ale Revistei Medico-Chirurgicale, începând cu numărul 1/2008 se impun următoarele condiţii :

1. Membrii cotizanţi ai Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi pot publica articole fără achitarea unei taxe.
2. Autorii care nu sunt membri cotizanţi ai Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi vor achita o taxă de 50 RON în contul RO72RNCB0175033604340001, chitanţa fiind prezentată odată cu depunerea articolului.